(II)特務出職公表書与 特表2001—526228 (P2001—526228A)	平成13年12月18日(2001.12.18
(2)公表特許公報(4)	日本(6)(2)
(3) 日本国際作作 (JP)	

~

薬査療炎 な 子籍等査整次 者 (会 29 頁) 趣林頁
特数2000-525110(P2000-525110) 平成10年12月22日(1998,12,22) 平成12年6月22日(2001.6,22)

1.8 オピオイド指抗薬の側は、安存安存物療薬中毒的に な他的は、一部には、着口的に鉄塔をして本役な場の の質合社を会会する種口数据技形に関し、数かいオイド **お抗薬は、貧銀合せを経口投与するときには観謝薬とし** こ有効であるが、身体仮存性被験者には離われる総合社 で配合される。好ましくは、物配組合社製剤中に配合さ アンシムド方物核ソ業ロ包の指令なインナイド被対核ソ 院がか着田するような、ケンドイド告を繋びなする兄弟 **かなくとも様やかに紙面的な「業拠」の転験(例えば、**

も急器解析症状)を与えるものである。

GO [製造の角集] ドアドトド布整権/設定権の東近

2

特表2001-526228

【特殊諸次の節題】

指指線とも合有する時日投業抵形であって、オピオイド拍抗機対オピオイド作艦 オピオイド作動類を通常の処方因と同量でまたはそれより多量に投与したときに は身体仮存性複数者に振われる組合金製剤を提供することを特徴とする、上記の 【御米坂1】 ・毎日65元治療上ならな私のオピオイド作品核と、オピオイド 等の出が、この組合せを禁口的に依与したときには緊痛殺として名的であるが、 是口投禁指形。 [前求項2] 経口投棄制形に含まれる拮抗薬の軟が、過常の処方質の約2 一3個のオピオイドを収載する身体依存を中枢道に破職の複数を担じされる、 ※項1的機の総口投資制形。

【請求項3】 1種以上の製薬上解除される不能物類形態をおられ合物する

選束項:記載の種口投獄対形。

【第次項4】 前記放棄期形が1日2回または1日1回の通率で投与できる ように格威波出物的水をさらに合有する、緑水道1~3のいずれか1項的機の経 【雑秋及5】 ケガオイド宗教様がコドロコドンか、オガギイド指抗権がか ラトフキンンがあり、ナラトフキンン和Nドロコドンの知が認50.08:1~450.27:1 である、路京項1~4のいずれか1等記載の経口投棄対形。

ケトフキンンであり、ナテトフキンン紅NFロコドンの円が他の10511~約0.2011 【種秋屋6】 オガギノド作気器がちドロコドンと、ギガギノド指摘機が少 である、結束項1~4のいずれか1項的数の種口設装利形。 【指校及7】 オピオイド庁総兼世代は製造隊がホラヒキ、ヒドロモリヒキ 、 トドロコドン、 タキツコドン、 コデイン、 フボタファノール、 メスリジン、 メ タドン、およびこれらの場合物からなる群より遊散され、オピオイド拮抗薬がナ **ルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクセゾシン、レバロルファン、** お よびこれらの組合物からなる群より遊覧される、情景球1~4のいずれか1項記 親の経口投棄制度。 【請求項8】 オピオイド協能気がテルトレキソンである、別求項1~4の いずれか1項配額の経口投業制形。 €

 [原本的: 1] **ビセイド無路がサルトレキソフをあり、**ビモイドド | また、ナルトレキソン: ヒドロコドン会がの 点: いきもか。2018 でしょう コドン、ナルトレキソン/ オイションをが知り、2011 からり、111 までのます プリン、オルトレキソン/ エイションをがあり、2011 からり、111 までのます イン・オルトレキソン/ エイションをがあり、2011 からり、111 までのます イン・オルトレキソン/ エイションの 2011 からり 2011 からり 2011 でしょう の 2011 までのチャル・カルトレキ・ファールとからの 2011 からり 2011 でしまい 111 までのテルドル・カルトレキ・ファールとを表現的の 2011 からり 301 までのます 111 までのテルトル・オルトレキ・ファールとを表現的の 2011 からり 301 までの 301 【経状数12】 様口オンオンド製剤の様口信用を始付する方式であった、 発口的下剤を終わても他な困らオ パナンド作物様をおび様口放棄を形み態度する

ること、および施度に収益制度の、総工院やしたときには販売業として省かでもるが、オピオイド作業等を選挙の地方に関節でまた出それより分割に対して と他には各体的行首と「無数者に関われるような、オピオイド作業等に対して 学でピオイド特別業を指数機能がはおしまうな、オピオイド作業の第二分子の対 率でデビオイド特別業を指数機能がはに関わてること、そのんでなる上記が第二

【編水祭13】 種口投資が得に合まれる指抗解の扱が、選者の担が扱の対 2~3節のオピオイドを指揮する身体依存在中等地に展展の指数を生じさせる。 選米別12[10巻の方法。 【解象数14】 オピオイド作物祭がヒドロコドンで、オピオイド拍抗略が

ナルトレキソンである、据が項12記載の方法。

【簡単数15】 ナラトフキンン材とドロコドンの法が終5.03:1~約5.27:1である、雑字型12階級の方法。

【請求項16】 ナルトレキンン対とドロコドンの投が物の.05:1~参0.20:1である。 語を受12 記載の方法。

GENERAL 17 PECFF PRESERVERSERS VERDEDE A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. A. EFDED V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDED V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A. EFDED V. A. EFDEDE V. EFDEDE V. A. EFDEDE V. A.

 【精彦県19】 朝江廷二政道府が1日2回または1日1回の道路で改与できるように、特殊並は住田本を用いては近辺所のを開催することをさらに右ひ、 部長県12-18のいずれか1単円級の方法。

【節な者20】 オピオイド指が飛がケトレキソンであり、オピオイド作 繊維式、ケルトレキソン: ヒドロコドンはかがの 08:1がもがら 27:1までのヒドロ コドン、ナルトレキンン/オキシコドンはかがの,03:1から約0,45:1までのキャ **粉数2001-526228**

0286:1票かのメスコツン、ナタトフキンソノメタドン打が味む,028:1かも然6.44 - 1音かのメタドン、おけびナヴトフキンソ/キガヒキ欠が始の.018:1から約0.148 ツロドン、ナケモフチンソ・ロアイン(14)第6,005.1から他の,041.1乗1601が人 ソ、ナウァフキンソ/NFDキランキン羽が20.148:1が5担1.185:1まわのNF ロモルフェン、ナケトフキンソノフボタファノーラガが第3.278:1から約3,222:1 **食でのフボラントノーラ、ナラトフキンソ・メベリシン知が特別.6009:1からが30**. :1までのモルヒネからなる群より遊れされる、請求収12および11~19のV

ずれかし最密観の方弦。

1景からフボランレノーラ、ナラトフキンソ/メスンジン式が第9:008:11やも数 0.022:1駅かのメスリシン、ナヴァフキンシ、メタドン打造等0.083:15で約0.33 【雑歌以21】 オピオイド協信素がナルトフキンンをあり、オピオイド作 製剤が、ナルトレキンソ: ヒドロコドン治が約0.06:1から約0,20:14かのヒドロ コドン、ナラトフキンソ、オキツコドン対が知0.056.1から初0.222.1茶むらオキ ドロホラレキン、セジャフキンソ/フボランァノーグ式が終5.417:1がも約1.867 ここまわのメタドン、 およびシグトフチンン・モグハネガが残ち,028:1から約0.11 **人ソ、ナケトワキンソ/NFFキラレキン光が客0.222.1がも割0.889.1減かのN** ::までのモルとそからなる防より通択される、請求項12および17~19の ツロドン、ナラトフキンソノロア人ン打が発り,0083:1がの初0,033;1折むのロド いずれかし扱記数の対策。

(元明の詳細な説明)

[000]

オピオイドは、オピオイド作勉強としても知られているもので、アヘンやモル ば、題館作用、呼吸抑制作用、気分の変化、怠惰の近下を起こさない希神語機な どを示す。オピオイドは脳や他の組織にある立体体異例で数包性の結合部位と相 ヒネのような性質を示す薬物の1グループである。オピオイドは主に中国仮ない し独力な録音楽として使用されるが、他にも多くの薬型作用を有しており、例え 神経系の機械に存在しており、儀みの結散:遊牧、気分および行動:神経内分泌 学的最初の認問に関係していると批談される。アヘンは20種類を上回る値々のア **ろかロイドや金柱する。モルロキ、コデインおよびひへくリンはこのグパープに 凶を狙つた、を秘索とつた数額とる。私信和のギバネムを移えビチェが257日在**

[0000] 重している。

19世代の中没世では、前回のアヘン四条ではなく治療なアラケロイド(仮:中 ルヒネ)の使用が感謝分野全体に広まり始めた。そルヒネの非経口使用はより重 **命のさまざまな独迫的球物也形を生じる何句があった。 オピオイドに関する状態** 佐の問題から、戦闘性を生じる可能性のない態度器の研究が促進されるようにな った。1967年頃までに、モルヒネ機薬物と、拮抗薬と、その後「混合作動薬ー培 **店販」と呼ばれたものの夜街な相互作用は、オピオイドおよびその間追求物の2** 以上のタイプの受容体の存在を保証することが扱もよく教明できると、研究者の により結婚づけられた。モルヒネ様作用を省する所しい完全合成物質の出現によ り、「オピオイド」という用部は一般他に、オピオイド製物体の単語のいずれか と立体特別的に結合してアゴニスト作用を生じる全ての外因性物質の総称として 見されたものである。

オピオイドの反復使用に伴う難禁性と身体的依存性の発現の可能性はあらゆる **オアオイド禁犯言な報告な有償かあり、膝首の気作和(わなわむ、乳液和)を生** じる可能性は、たとえ医原性処理が終であっても、オピオイドによる疼痛治療を おこなううえで覚大な関心事の一つとなっている。オピオイドの使用に関連した [00003]

.

and the state of t

様表2001-526228

1000

別人、例えば接線中等名にこれらの雑物が設ることである。

オピスイドの総合的に高価可能性は次ペーンの製刷によって組むされるもので 1996年、1998年、1998年に、現代、2015年に1992年とは 1996年とはそのによりな影響を引きることが認める場合的では完全にあ 1996年が、40分割の中上とから前できまって製造のが特別ではましま 1997年が、40分割の中上とから近くが表現がある。からによったよった。 のでイイドにからじる多単能に限める事業を繋がする構成、指令を認め のがセイイドとからしるを申認とて観める事業を繋がする構成、指令を認め 特別が直接とがある。そのようを整備に関した。そのようを指数では 2017年によりまるとはことを呼ばるとのよう。そのようを指数では 2017年によりまるとのようを表現が同じより、その認めに解析が認可 2017年にはまたといるとのようを表現が可能によった。40回前に確認が認識し 2017年にはまたがあるといるといるである。

[0000]

Walter, instantingenty sales between the substitution of which is a walter in the sales of the s

[0000]

[0007]

部番目とは、同じしてもの前面がには多の名を出まってわりた。ある時間に さっては、多種を出まった影響を含え、または自動の変数を対す。 っては、多種を主な相談のマイイが影の原でが開発されることを認すする。 さってきっているの情に、場に、場に、多様の所によってとを認すする。 が思えることはつかっている。ものに関わずの用書をは存む。 のの表の名を目になってだまする。このに関わずの用書をは存む。 のの表の名を目になってだまする。このに関わずの用書をは存む。 のの表の名を目になってだまする。このになった。のに関わずの目標をは存む。 のの表の名を目になってだまする。このにはいらっている。オセイ・ の下をのに対する。このにはいくつ。 解析にはていている。オセイ・ が用用で対している。は他に対するとのにはない。 中間の が用用で対している。は他に対するとのにはない。 中間の が用用で対している。は他に対するとのにはない。 中間の が用していている。はないます。

0008]

教体的技体をはオピオイドの反復数をまたは表別間の使用により発生しるる。

おおびの中日はイビイイド部の中に前においた場合も、または原本的情報を 作品を終する、何かよびのかだけ)に関わる(「中国監察を指定」という。位件は が確認されている前、その他間回路はよびが発出して、一般を行るの面 組集、特別の事とが立るのは、一般なので、これというになっている。 だしては、成が不満、米倉部分、成に払った。有り出げたられる地形が からがができる。表現がには、非常的ないはにあった。所、条集、現れ、まではつか数 の際回かができる。表現がには、非常的ないはは、成本の表現、現れ、ままではつかまで の解析ができる。表現がには、非常的ないはないにあっている。 (2009) ヤビボードに対するBermanen (すなたら、双加田)は、多の最外、附よは (金剛と高田が充力からの温田を選びする方向に向かう、関係を見つりようとす さが移れより時間かられる、中部はお母後目がで、また、直径底下に関し、 て、メビダイドを見り上掛けるであうか。

[0010]

機関を合われ、イカメイド指抗派は一妻にイガメノド帝を乗りめのやられ田恵味やプロックトもが通信が知られるのいめる。 メアメンド指抗派の一つの手等

69

特徴2001-526228

[0011]

ながなおれた。 類型的には、 一般型のオピオイド部権数は、 両型を施口数与しか それを奴与しょうとする母をスオピオイドの教儀松珠を戴賀的にプロックしうる 以前に当技術の即では、オパオイド資格県に伴う島和和や野出しようとする試 と考と古人の書類口枚やつたときのなが終わが思い、したがった、質行つたいる 他口収減の起馬路式の一つは、その断形がカメガギイドや指担し、その後「利田 **数」を称るために(「過当な」治常臣ピヒクラを用いて)オピオイドを拍信する** というものである。したがって、虹田を誓える試みは次のことに集中していた。 すなわち、毎日別には俗性でないが、ある人がオピオイドを物解して非路口的に イピオイド指抗線を経口投稿を形中に配合することである。

手できる絵刻には、ベンタゾシンとナロキソンの組合せが利用されている。Talw い植物ナロキンンが包まれている。Talwin(粉盤新聞)Exは中間最かの回信の条値 の観和に効果があると表示されている。この組合せ物件に存在するナロキソンの /シン製剤よりも不正な非路口使用の可能性が少ない。 しかしながら、それは依 国は第ロ接続したときたは何の作用も示され、スソタンソンの被国作用を終着し 21、2ころが、この屋のナロキソンを注射により収与すると、保寒物製在業に がする数、右近作用が貼められた。こうして、ナロキソンの配合は、第口数基金 形外に紹介した治然したとかに招いる協口入ソタンソンの不用な街田形像が整備 **からことを影響したものである。しただった、この数数性形は対策の第ロヘンタ 気として経口による患者の不正な使用および乱用を受けやすく、例えば、患者が** 例えば、Senofi-BintingのからTalwin(登録浴標)3xとして市販されて米額で入 in(物能出級)SkicはScapa指式をついる整くソタンソソはそびこの直接に参し

戦に複数回分の用量を摂取する場合である。

[0013]

America Det. Cilo. J. Pais, 1988, 4:35-40 (「独口投与後のペンタゾシン **並入ソヤンツソーナロチンソ年田の技兼念紙」」 Fiないに、人ソケンツソSEEの** を有する患者の場合、この併用はSPIBに関してと3ねよび4時間目の緩和はよび する影像においれば、人ソタンシンと人ソタンシンーナロキンソ宇宙との間に有 **踊した人ソケンツンより拾しく包扱のない。ことが見出された。 中間数の解談称他** 発信的単元及ぼかの、5mgナロキンンの影響の影響を敷告した。この呼出は、条巻 改成型の合計(SFID)に関して、また、4 時間目の揺れおよび各権強度差(PID)に このに関した人ソケンソソヤの美術器的が体質に指すった。自我の知識等等かな 供給はなかった。

[0014]

ーポン九級したときのナロキソンロ、Seag Srtーロダンとの部語を執筆した。この 卵筒具質像の後半尾脂を含金箔物のシャーケーの最おんどに関いたペーログソ 単独よりも低い単独スコアを作していた。しかり、根格突動に関しては、この部 簡点版)(オキツコドンECI 4.5%、オキツコドンケフンタフート0.2%g、アスピ Newgらは、J. Clin. Phermerol., 1881, 21:162-8 (「福口教儀教の交割およ び平行研究」)において、数和条体的者の交割形的かのペーコダン(Percedent)を リン224mg、フェナセチン165mgちょびカフェイン35mgを含む)単別およびブラシ 用はプラシーボまたはパーコダン英海のいがれとも有限数を示さなかった。 年後指令のためにプブレノルフィンとナロキソンを一定割合で担合せたものに sages (の情報指数)を、Beckltt a Colssa)がイユーシーシンドで1981年に導入さ

[0015]

[0016]

ドイツでは重成の疾俗の智慧のため1978年以来チリジン(50mg)とナロキソン(4 見)からなる一角の象圧整治が発用り指になっている(Waleron(御御結婚))、Goed state)。これのの接着を採用することの韓国的技器に、有効な体験設合と、ホツ ヒネ仮名体でのナロキソン部等拮抗作用によるチリジン中等の予防にある。

Ē

特後2001-526228

[0017]

たは分体的依存性を起こさず、それにより朝痛薬の非軽口飢用を防止できる、軽 ※国称新第3,773,865号(Pachter/5)には、非経口投与時には鉄道、多春島、東 口的に有效な製瘍組織物が記載されている。この種の組織物は製棉線の糖口風に ひを約0:1~10mgのナロキソンを含んでいた。この文数はオピオイドの類目記用 に関い着もっていかかった。

[0018]

キシモのフォンを合む組度物が記載されており、この組成物は幻覚のような場所 米国な影響3,483,987 @ (Levensteinら)には、ナロキンソカキジカやがたはよ 用を発生させずに独力な資格的係を発揮するとされている。

[0019]

ェンおよびペンタンシンなどの独力な数条派の毎日および非経口の両方の息用可 能化を減少させる方法が記載されている。2.5~5:1(質屈虧)の比を有するオキシ ナロキンン組長物が許ましいものであった。オピオイドと採用される人を用限の ※疑踪掌握4,457,833号(Gordonも)には、繁後国のドカドイドが列数部級でか 新の麹屋 むナロキソソ 幻想を命む おねの おはせり、 チキツロドソ、 プロボキツレ ロドソーナロチンソ語表名おお2518~50:1(経験器)の状を含から スタンツソー ナロキソンは、オピオイドの経口戯着落性に実質的に影響を及ぼさずに、オピオ イドの第日または非価口紙用の可能有を支援的に指数すると述べられている。

[0020]

米図特許類4,582,835号(Lawis)には、右下投与に省俗な個のププレノルフィン によれば、ナロキソンとプブレノルフィンの授与銀化は、非既口投与の場合が やナロキンソと共行数やすることによる非体の治療が致が記載されている。Lost 3~1:1、舌下投与の場合が1:2~2:1である。 当分野においては、終ロメビオイド勧制は、非際口投与のみならず、協会や中 等名が投薬関係の際に処方量より多い経口量を核口的に自己股与する場合には経 コによっても乱用されることが次算に総談されてきた。したがって、経コ投与項 答で、毎口乱用の可能性が低い疼痛治療用の観測を開発する必要がある。

[0022]

本発明もの知るかぎりでは、終口的に併用した場合に製箔装として有効である が、単年気存和複数をには引み回われる、ある共布のオパギイド作動級とオパギ イド拮抗薬はこれまで認識されていない。

本発明の目的および報告 [0023]

本発酵の目的は、市販されている資本の投稿前形よりも極口投手によって創用 の可能性が指くなるオピオイド資格数の私口収集を形を指供することである。

[0024]

本発明の更なる目的は、治療的宿覚消失を付与し、さらに身体依存性技験者が れたとさには脂苔的な「姨戀」体験を与える方法ならびにオピオイド教術状の語 多田(例えば、通常の処方量の2~3倍ほど)のオピオイドを摂取したり収与さ 口収蒸整形を指供することである。

[0025]

での同盟のオピオイドと比べたとをほど正の強化(positively reinforcing)を与 本発明の更なる目的は、過常の他方数より多い量(例えば、通常の処方数の約 2~3倍)のオピオイドを摂散する非身体依存性被整治において、拮抗薬不在下 えないやり方で治療的権制派失を付与する方法ならびにオピオイド館権務の結び 収益的形を指供することである。

本発明の更なる目的は、オピオイド航信薬の極口投媒対形を用いて、被投薬処 形の経口乱用可能性を低下させながらヒト光省の疾痛を治療する方法を提供する ことである。

[0027]

本発明の更なる目的は、毎日気用可能性が低くなるようなオピオイド観路楽の 経口投棄和形を製造する方法を提供することである。

[0028]

前記ねよび他の目的は本発明によって達成される。本発明は、一部には、経口 的に併用した場合に製価級として名物であるが、身体依存的被数的には扱われる

(13)

特表2001-526228

くかいとかめる。

第効」のための観光アナログスケール(visual analogue scale: VAS)が体げられ 本発明は、一部には、オピオイド鉱箔装による戦能的力を維持する光単である 5、最後における直接創度により、またはヒト核験省におけるオピオイド処力(は、銃動、呼吸過後および、または瞳孔の大きさ(瞳孔過影による)、および「 5。このような代題整整は、状作階のオピオイド指指線を用いないでオピオイド **高数指集)の1以上の代理指数の使用により評価したとき、確認消失をやや低下** させりる兄母で、私口的に飲信を牧師のオカオイド作物扱わオパオイド指抗劣を 40.4年28年口技術学売に返する。 セパギイド松力(低数溢牧)の代島協覧とつた **約回回按照したと参に打んと、×のギノ下総成の衛下め所すが低かの影響が収**示

[00030]

オピオイドがヒドロコドンが、結結様がシルトフキンンがある好景し、教権形 他においた。 第日数核管形が 1版加級組の別のドロコドソカ独級組の別の **ウトフ**キンンをわむ。

[0031]

製にないては、ナルトフキンンだちドロコドンの価値出条約0.03~0.27:1とする **かどオイドがちドロコドンら、枯粒核がナヴァフキンンわめる許まして食物形** ことが好来しく、約9.05~0.20:1とすることがより好ましい。

が発展は、オパオイド製作機による製備物力を開始する打光いあるが、場番に

おける直接調化により、またはヒト被数名におけるオピオイド効果の1以上の代 に鎮保有的風のオピオイド作動機とオピオイド指抗線を会論する時口収線対形を (例えば、適常の処方量の約2~3億) 摂取される場合には、その使用は身体飲 学性被数名に繰われ、かつ非身体依存性とト被数者においては(単独で摂取され **影動機の使用により評価したとき、推定浴失をやや低下させうる比率で、部口的 閲覧することを含んでなる、被動者による経口オピオイド製剤の経口息用を防止** する方法に関する。何記集口投資治形が身体的存在被数名によって比較的多曲に

[0033]

れ、オピオイドはどれ田の祖行を与えないことが呼ぎしい。

本発展はまた、オピオイド政治後による教徒位力を無非する力率であるが、歌 **着における阻禁固定によって、非たはヒト核販者におけるオピオイド効果の1以** 上の代理指導の使用によって倍質消失をやや低下させうる比率が、福口低に激痛 育効量のオピオイド作製機をオピオイド技術薬と共に経口投与することを含んで なる治療方法に関する。

[0034]

本発表はさらに、一部には、緑口名に製作者が知のオンオイド作制様と経口的 に治性なオピオイド拮抗薬の組合せを合む経口投薬指形に関し、オピオイド拮抗 治療フトラア計り段落かまない(群じ、かり(こ)。安存気命和地製造が追信の地方田 の少なくとも2倍(しばしば処方類の2~3倍またはそれ以上)の伯を一般に摂 **吹つ なっ かかめ かれ、 メガギノ F指対線の 会拍 つなっ 回報の ギガギノ F 行刃 くい** 、身体依存性被験者に少なくとも穏やかに拒否的な「嫌悪」の経験(例えば、性 急型禁断症状)を与える昼で含まれる。好ましくは、前む経口投資対形に含まれ るナルトフキンンの頃は、非多体安存性オピオイド中母名に、拮抗薬の存在しな い国様の経口按惑類形よりも少ない正の強化(例えば、より少ない「転修」)を **与える量である。好ましくは、前記製剤は経口投与したときに効果的な密覚消失** 松言、(こ)衛口故事しれ級万級故総を思ざの己の出れたら徐莉淦状のフスタ希望 **たもたらすものである。**

[0035]

本発酵にとって、「整名における直接速度により、またはヒト放験者における

校校2001-526228

オピオイド鍛錬的力の1以上の代理診路の使用により影信したとき、複数消失を やや低下させうる」という表現は、疾痛患者が、本発明に従って扱与された数値 (すなわち、オピオイド作製株/指抗液の組合は)と、両項のオピオイド作製株 Y台でがメバナイド結技権や台状など国権の観光と、の間の組践に致じくが来れ **本発明に従って投与される製剤の凝理学的効果(依護消失)は、例えば、競技薬** からのスコアによって説明することができる。痕覚消失の概略論復としては、痒 は容易には欠づかないが、その組合せから維ィ効果を得ていることを意味する。 任形を数与したから道振りれ暴臨級に最終によった集田された道像権とソケート 衛強度整の合計 (SPIの)および全库路線和(TOIPAR)が含まれる。

がまして乾燥が扱いもった、池田牧業生形に合まれるオピギイド地影楽の原味 したとき、衛口式中した際に接続経過形が中心を担づさる権利高水のフスクが帰 末上有徴に低下させらる屋である。他の実施形態において、軽口投資本形に合ま **ちるドンメイド指対隊の数は、施口数半した際内徴収核使形からMを出される値** 共選状のフスラややたっちからはどに向下があっるが、倍数指状のフスラや指数 「聚処」のための根実アナログスケール (NAS)のような (VB指導によって適高 しく少以下に来で低下させないものである。

[0037]

好ましくは、独口牧務医形の台票れる指対策の間は、非安体牧学科オパメイド 政務者に、結析薬を含まない同様の疑口投薬術形よりも少ない正の動化 (別えば 、より少ない「略好」)を与えるものである。

[0038]

本発明はまた、ヒト形者の疼痛の治療を意図したオピオイド銀瘡核の語口技薬 **科形の観覧が近に関する。この方法は、オアオイド発信祭のよる整備的力を権勢** する比率であるが、患者における由液素定によりまたはヒト核酸者における修覧 消失の1以上の代理格板の但形により辞伝したとき結婚指失をやや低下させうる **名等で、毎日色に養癌有効菌のメピオイド作態薬をメピオイド柏抗薬と絶み合わ** せて、経口投業対形の経口指用の可能性を最小限にする構式で行われる。特定の 核類形態において、この組合さは、独口数等した場合に、(同風のオピオイド単

個と死くた)徴収験経形をひ引を出れたる後対派状のフスタの職保出に作扱な雨 ピオイドを奴扱するとかには叛後整体に少なくとも競やかに桁折否な「邪戮」の **民教 (例えば、生意型候新並状) を与える。この被験者は別えば語常の処方盤よ** ひ夕風(別えば、少なくとも2~3倍)を一致に摂取することによって多縁點(「骸惣蝎」)を得ようとする森森中ಣ者でありうる。前記数蔡剣形に含まれる屋 学館パラメーターによって寮倉したとき、森口投与時に鉄段発送形から引き出さ れる権利指状のフペルを低下させうるか、またはそれどわかるほどに保下させう るが、それにもかかわらず効果的な高質消失を複複薬剤形に与えることが好まし い。他的た故の好ましい実効形態において、オピオイド指抗域の田田はオピオイ Fの版価効果の代理協議に認めうる程度に影響を与える昼である。好ましい安陰 影優において、種口数素対形に含まれる国の地が禁は、非身体資産物オピオイド 複数者に、括抗薬を含まない医薬の経口投資利用よりも少ない圧の他化(例えば 下をもたらし、また、身体依存性被験者が猶常の処方量つまり常用量より多い方 のオピオイド抵抗療は、数額のための抵抗アナログスケール(WS)のような禁錮 、より少ない「略好」)を与えるものである。

[0039]

ことに記載する本発明の薬物組合せを含む経口医薬組成物は益剤、液剤、トロ

ス球体または被覆不搭住ビーズを含む多粒子製剤、乳周剤、硬質または軟質カブ クロスフェアなど)、パッカル繁殖などでありうる。本税制の技業対形は当職者 に公知のどのような望ましい。収集上許容される顕形別を含んでいてもよい。前記 収集症形はおりに、オパオイド作動機とオパオイド指抗薬の四種仮出を設定する **一子創、ロゼンジ第、水牡または油物整道制、分散性の粉末、整粒、マトリック** セル矾、シロップ類またはエリキシル剤、塩粒子(例:マイクロカプセル、マイ ことができる。好ました安選形態では、信包牧薬対形がメビメイド作業状の治療 る。かかる就権形態なおのによれるイドを整殊の一路外間形板出形態かれてかい てもよい。諸核故山は叛薬劉却の分野の当業者に知られた劉孝化ノ駿道依に従っ て、例えば、オピオイド作動派とオピオイド指抗薬を含むマトリックス中に特徴 数据を提供し、かつオピメイド指指派の用版の一部または全部を(1)回聴放出所 旅、(11)特殊故出形象、または(111)即時故出および特徴政出の周形態で提供す

3

(13)

彼出在電体を配合することにより、またはメガネイド性整緒とよびオイド指導機を向けてアナブルギガギを包ひマトリックスで移動後出租コーティングを鑑さてとによった行うことがた

[0040]

本発明はより安全な製剤(例えば、より少ない呼吸体制)ならびにオピオイド

解性および身体依存性発現の速度が比較的型い最高を提供する。

[0041]

(中のアメンドの製造を出てて、開発機能制のにませるとそでは、相当 等の信仰な、ドロコドンを取るさせた。ドロ海域である。このような場合 着おんさいとやンのは単し、ドロコドンとは際にからの信仰となって 等の場合ができょ。各種では、「野田和の単語機が出たした。 無数目かとから他の信仰となって でなって得る。名種では、「野田和の単語機が出来れて、 事業を対したとの他の信じます。 でなって得るができょ。 名種では、「野田和の単語機が出来れて、 事業を引きます。 ではなって得るがあって、「あっ」」」」」」」」は、18日、31日もので簡による では、「の間によりまが開催になるものとです。」との場合はは、 ある。この機能が関係が同じては、 ナルトルギンシの代わりに関のすせず 7月 第58年、その機能が無関係である。

[0042]

Reportantement, all planes tellione tel formation de le ende, possibilitation tellione tellione tellione tellione en tellione tellio

[0043]

本原施度中で用いる「非様口」とは、気下注射、静能的、節向内、物俗内への 陸人主えは精液の技術を含む。

[0044]

[0045]

1988版出」とは、本部的におっては、血液(等:血物)面板(一つか)が、1日2日または1日 1888年を表示する存職にかたって、治療管理や、G少多溶験の発達しなりでしまって、治療管理を1Gというには 1 日の日の以上のには、しかし参析しくの以下に整体されるような発表での原因系がもの影響られたような発表である。

[0046]

「常常状態」とは、薬物の除去逆ばが体内への影旋物の吸収道能と同じになる

[0047]

専問をさす。

本等的になって、「オピオイド等が残った「イビオイド」をなけてするイド 業権数」と語文な影響におり、オピオイドの活動、語名作数素「指抗線」が分析を指導、その国際工程を含まれている。 を作業が、その国際工程を含れる場、そのが対策等等、そのエーディからにロスズ

[0048]

発明の評価な説明

(18)

げられる。更に他の波刺は、μ安容体で報合的拮抗液として機能し、144よび4 受容体で作動操作用を示すことによりモルヒネ結構前の作用をプロックする。そ のような作用機構を記むすべく用語「作動薬」指抗薬」が使用されるようになっ た。オピオイドの観音に対する拮抗作用の名え方は複雑であると思われる。

[0049]

4、いかなる部別可能な禁脈症状によっても特性付けられない。また、もう1つ に対する耐性は現れるが、縁着の指抗薬作用に対する耐性は現れないことが判断 した。長房間にわたり高用量の安存を行った後でさえも、ナロキソンの投与中止 **学祭にむずかな後味および施設が困れる。しかしながら、根禁題にわたり返所**取 ソの数与を急遽に存止すると、民方の裁判で警告した特徴的な禁拒懲状が隠れる オピオイド作風級-指的媒ねよび半作動数を授与した協会、装飾の作動業作用 り比較的語等なよどオイド的影響であるナルトレキソンの数もを停止した場合、 O数事を行った後、 A ピメイド作職家・拮抗駅のナロルフィン世代はツクサンツ

[0050]

ナロキソンは、作動媒作用をほとんど示さないオピオイド結だ値である。124g **ぎでの用値でナロキソンを収示数与した場合、観察互指な本質的な影響は現れな** v. また、24mのナロキソンの場合、わずかな服気が観光されるにすぎない。 R 場合、モルヒネ様オピオイド作効薬の作用が配着されるかまたは影通に逆方向に ロックされると報告されている。ナロキソンの作用は、体送動脈内投与の直後に 魯道に不能性な影像になると像告されている。その結果、その作用は非軽口投与 を行った場合の1/15にすぎないと報告されている。18よりも多く経口投与し トにおいて小用盛(0.4-0.8%)のナロキソンを筋肉内投与または静脈内投与した 向かう。18gのナロキンンを整度化数与すると25gのヘロインの作用が完全にプ **異れる。この薬剤は基口投与の後で吸収されるが、肝臓を1回道ると代謝されて** た場合、2 4 時間米満でほとんど完全に代謝されると保告されている。

[0051]

色のオピオイド拮抗素、例えば、いずれも窒素上にシクロプロピルメチル基が 国数したシクラゾシンおよびナルトレキソンは、種口数毎の場合、それらの数力

の大部分を保持し、また、その作用のお勧助職はかなり長く、経口投与後24時 国に譲する。最も好ましいオピオイド拮抗核は、ナルトレキソンである。しかい ながら、他のオピオイド拮抗薬、例えば、限定されるものではないが、ナロキソ ン、ナルメフェン、シクラゾシン、およびしパロルファンを関等な拮抗薬として 様口段与することも、本発明に従って利用可能である。このような他の拮抗拠対 物質のおわなイド物態等の打は、ナヴトフキンン以外の数々などカオイド拍技権 ピオイド作物施に対するそれものガについて、本語知像中で具体的に示し、詳細 臨床研究を行うことによって、こうした他の括抗器対オピオイド作物域の光を決 だしてもよい。この場合、他えば、本學田藩中に記載のナルトフキンン対ヒドロ 組合せ製剤は、本発明の範囲および特許額収の範囲に含まれるものとみなされる 野犬は、木発部の研究の契格形態やは、ナロキンンをオピオイド指抗落として 利用し、牧業家形中に含まれるナロキソンの値は、この組合は他制を中にナルトン の利用を望む当業者には、過度の実数を行うことなく恣思に決定可能である。オ に設別する。当祭名は、劉久ば、本島伍都中に記載のものと同じかまたは殷政の コドンの兄と回撃な兄で稲口校与されるオピオイド招抗裁/オピオイドを隠聚の **キソンが含まれる場合と同等な結抗媒作用を返するのに十分な盛とする。**

[0052]

既によび本人で終胚盤の地る設施や治療する場合、オバオイド行態級の労争力 禁の私質をもたないメキシモルホンの合収国家体として知られており、オキシモ されてきた。ナルトレキソンはる類位よりも。単純低に対してかなり優先的なプロ ッキング作用を示すことが報告されている。ナルトレキソンは、オピオイド作動 レネンの象景原子上に位置するメチル基がシクロプロピルメチル器で鑑扱されて いる点がオキシャルナンと経過上収なっている。ナルトフキンンの指数指は、約 100mg/cc字で水に円浴である。ナルトフキンンの球回染的たよび装物整体学的在 c and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Effficacy in the Managa 作用を修止するために、ナルトレキソンが両用量(100%を超える量)で経口投与 個み入れるGenzalez JP, et al. Maltraxone: A review of its Pharmacodynem 質は、多数の動物および臨床実験で評価された。例えば、参照により本項知審

ment of Opinid Dependence. Brags 1988: 35:192-213を参照されたい。 経口股

粉数2001-526228

が利用率は5~40%の範囲である。ナルトレキンンのタンパク質粘合率は約21%で **学後、ナケトフキンンは急遽に吸収されに認問以内)、その筒口敷も取り生物を** あり、1回叙与後の分布容積は16.1 LAgである。

[0053]

認意説)、DiPont)。例えば、Pavia(軽数ナプトプサンン発施):Physician s Des c Raference 51st ed., Montvele. NJ. "Medical Economics" 1987; 51:957-859 ナラトフキンンは、アラコーラ技作館を治療をあれるに、おれ女因也に似ねお れたオピオイドをプロックするために、鉱剤の形質で石頂されている(Movia(数 を参照されたい。SongOBaVia(超級指標)を数等すると、Singのヘロインを部膜 Aに放与したときの発展学的作用が24時間後までプロックされる。

5分ましい。このような目的では、ナルトレキソンの約据田里は、典型的には約 **ホルヒネ、ヘロイン、または他のオピオイドとの同様状や各道田した場合、ナ** ラトフキンンロギバギイドに対する身体依存物の発出をプロックすることが知ら れたいる。ナケトフキンンドオウヘロインの発展をプロックする方法はオガギイ オピオイドの作用を発金にプロックすることによって原薬中毒を治療するへ使用 **されたまた。 灰疹中帯に対したシ ケトレキンンが吸ももまく街店をものは、予** 後の氏的な単独体制を対象にして、作用コントロールまたは他の場所が中省自 上班(compliance enhancing method)を含む総合的な作業またはリハビリブログ **ラムの一部分として他用する場合である。ナルトンキンンを用いて条葉依存症を** Seaであり、松原症状が現れないときはI日あたりSongに指摘してもよい。1日あ **適切にプロックされると考えられる。また、ナルトレキソンは、社会的および心** ド政治をどの既会包含指金万雄がへものと私えのだだいる。ナヴトフポンンは、 治療する場合、少なくとも7~10日間にわたり患者にオピオイドを与えないこと たりの用量を50mgにすれば、非秘口的に要与されたオピオイドの作用は臨床的に 単校派的手法の推断としてアルコール中級の指数に使用されてきた。

[0055]

参照配の取款整形がなりが決しは、和訳さなナケマプチンソの国籍、これ語り い市版品で利用されてきた投与数よりもかなり少ない。この原因の一部分として

、本発明におけるナルトレキソンの使用法が異なっている。対分挙げられる。すな わち、本発動の国際は、オピオイドの作品をプロックすることがはなく、身体仮 存性核数名が大量の組合せ製料、例えば、適常処方される用量の約2~3倍の組合 社製剤を摂取した場合または投与された場合に否定的な「嫌悪」体験が得られる ようにすることである。

[0056]

流った、遡れば、オカオイドが衛右艦火煮カドロコドン15gがある本発馬の数 剤の場合、脂肪中で含まれる脂酸ナルトフキンンの風は、ヒドロコドン15maをた **リナケトフキンン約0.6g~粒4g、が欠つへは材0.15g~約3gかある。**

[0057]

ェンタニル、アリケプロジン、アルファブロジン、アニアリジン、 ペラジルモル と糸、ベジトラミド、ナブレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コ プタノール、ジメチルチアムプテン、ジオキサフェチルプチレート、ジピハノン 、コプタンシン、コトヘプタジン、コチルメチルチアコプチン、コチルモルヒネ **ロドロキシムチジン、インメキドン、ケトムミドン、フボゲレトノーヴ、フボレ** シン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリ ジン、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それもの **分別を行き組分とフルイド製物域のついは、かくいのギカメイド売製業等がな デイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジア** モルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒキ、ジメノキサドール、ジメフェ エナシルモルファン、ロフェンタニル、メベリジン、メブタジノール、メタンシ ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモル ペンタンシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノベリ 作動集-拮抗薬混合体、半作助域、例えば、限定されるものではないが、アルフ 、エトニタゼン、フェンタコール、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、 ン、メタドン、メトボン、モルヒキ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒキ、 内外、ノをむくノン、どくソ、44少ロドン、44ツ市ウキン、こうなアッセ、

任益の組合せ、それらの任益の塩などが挙げられる。 [0058] 特表2001-526228

8

表を単位用点のオピオイドに対するナルトレキソンの重量比

ナルトレキソンの重量比 0.087~0.296 0.005~0.044 0.088~0.267 0.148~1.185 オピオイド 1mg に対する

オキシコドン オピオイド

0.278~2.222 0.056~0.444

レボルファノール コデイン ヒドロコドン ヒドロモルホン

メベリジン メタドン モルヒネ

各面の好まして表類の様では、オピオイド合態発表がは質能経は、ヒドロコド メベリジン、メタドン、もじくほかれちの類、非たはそれの図名物からなる際よ り遊ばれる。単定の好ましい実施形態では、オピオイド作動機はヒドロコドンで ある。ヒドロコドンの用型15mgと比較して、これものオピオイドや医験な機能や ソ、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、コデイン、レポルファノール、 用の得られる用量が以下の表1に示されている。

[0059]

(三) (当)

下用		Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
れるオピオイ	計算用量(mg	13.5	90.0	15.0	8.375	1.8	135.0	9.0	27.0
麦1:同等な鎮浦作用の得られるオピオイド用	オピオイド	オキシコドン	コデイン	ヒドロコドン	ヒドロモルホン	レポルファノール	メベリジン	メタドン	モルヒネ

ナルトレキンンの呼乗しい。出がトドロコドンにBabたり物の、9~約4mgの間であ もれれ行躍して、 年とガイト 「BRで対するナヴァフサンソの数1かの打が数3

[報2]

[0061] に示されている。

[0063]

(第3)

ナルトレキンンのより呼ばした兄がれドロコドン記載をたりナグトレキンン的 0.75mg~約5mgがあることに知むいた、名メのオイド1mgに対するナジャンサンソ

[0062]

のおよその比が谈別に示されている。

表 8. 単位用量のオピオイドに対するナルトレキソンの重量比

l			9
	オピオイド	ナルトレキンンの重量比	
	オキシコドン	0.056~0.222	
	コデイン	0.0083~0.033	
	ヒドロコドン	0.050~0.200	
	ヒドロモルホン	0.222~0.889	
	レボルファノール	0.417~1.667	
	メベリジン	0.0056~0.022	
	メタドン	0.083~0.333	
	サードマル	11100000	

[0064]

ヒドロコドンは各価に対処するのに有効であるが、心臓的にオピオイドに依律 ドの点用が増大している。既に他のオピオイドを超級している場合、オピオイド している名または治療以外の理由でオピオイドを採用している者によるオピオイ

8

Alone and in Combination with Saltresome in Non-Dependent Humans, Brug a nine and Maloosome Interactions in Opinie-Dependent Volunteers, Clin Phar 乳用の可能性が減少することが示された。Notwhold LL. at al. Spursnorphise nd Alcokol Dependence 1992; 30:263-274; Mendelson J., et. al.. Bupressy; を麻薬信抗薬と組み合わせて投与すると、特に、以循常用名であった患者では、 a Ther 1996; 80:105-1)4, いずれも参照により本語推動に組み入れる。

ている。他のオピオイドと関係に、ヒドロコドンは国寮物になることもあり、モ とドロコドンは、多面的に中熱等極条および問題に作用する斗台成保養性整備 教育なび製薬核である。代学の下は、ヒドロコドンは、4.5-日がキツ-3-メトキ ツ・17・メチラホランイナン・6・ギンむあり、 ジトドロコデイノンとしたも包られ リカネタイプの緊急数

ないる

といる

とのなる

とのなる

といる

といる

といる

といる<br

[0006]

ヒドロコドンは、過剰に役与した場合、呼吸を抑制する。

は、整体数とっての仮耳のために、中国政策をは多少担奴の政権を包づるため **ためる。果た、ドイシかは、窓坂様とつた赤橋口敷左が角用り揺らめる。米国か** ギリシア、イタリア、ルクセンアルク、ノルウェー、およびスイス)で利用可能 の家アへン包括(かなわも、インプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン など)との一定の総合社製剤としてのみ、酒石酸水素とドロコドンが市販されて **研や、糖口部 アロコドンは、破気強わつた凹ーロッパ(んラゲー、ドイツ)**

[0067]

7.5/500mg、および10/500mgのヒドロコドン/アセトアミノフェン錠利が物度さ れている。適百数水素とドロコドン7.5mg+アセトアミノフェンHOngおよび循行 数水派とドロコドンC.5mg+アセトアミノフェン750mgの割合の酸剤としても利用 可能である。埃格を翻載するために必要な場合、ヒドロコドンをアスピリンと規 み合わせ、成人に対して一般に5-6年間ごとに1-2個の資料が楕口板装置形とし **通信のヒドロコドン技術総形では、アセトアミノフェンが併用され、例えば、** 米隔ではECB Pharm. [no.からLarinto (数線路壁)として、2.5/500mg、5/500mg

ン/254mg更にカフェインS2mgが含まれるか、または、核石類水装とドロコドン5mg コドンおよびイププロフェンが含まれる。米屋でWooll Laboratoriesから形態さ ともに、本品類類在に記載されている本施別の周蠡範囲内の部口流行セガメイド て彼与される。繁煌の形態の場合、酒石酸水素とドロコドン54gなよびアスピリ およびアスピリン500mgが合まれる。比較的形しい設施には、衛石酸水炭ヒドロ れているVicoprofes(登録話題)は、適石数水敷とドロコドン7、5vgとイブプロフ エン200%を含む能剤である。本発別には、このような製剤すべてが含まれると

括抗薬も含まれるものとする。 [0068] **ヒドロコドンなどのオピオイド教任権が処局される巴族指は、本別別の総会力 たよって繋へほど拒滅される。まりが描には、単一の路口炎禁薬形中やギパオイ** ド盤構業を少量のオピオイド指抗器と組み合われた場合、尖能として着近近米を 国する物質が帰られるが、この数処を用いると、1回に1歳より多く、別えば、議 常地方される用品の2~3倍の用品で牧与することによって、身体依存性とト祐駿 **着が挟制を延用し続きる四倍性が狭国的になくなることを見出した。**

[0069]

れたなとかれて、ナケトフチンンなどのオピオイド指抗能が、状の後件、ヤなむ 資水す量で含まれる。好ましくは、軽口投棄剤形中に合まれる枯抗薬の益は、() 他にト核製者、個えば、オピオイド祭用者による地頭の数束が低減する(別えば **本部部の織口鉄球型形では、橋口船に治療力治察内側の本のオイド中総球が右** れ(二)格口数争略方数核拡影 にゅ 観路 かせる 権利治 水の アスラビ 学治 鑚 アスラ 宗で低級さず、かつ(11)通常処方された用量より多くの用盤を1般に影扱した場 合、身体抜存性とト複雑者、例えば、身体故存性禁用者(具体的には、急発機断 他保証の信用者)が少なくとも穏やかな否定的「議題」体験をするという条件を 11)拮抗薬の含まれない国際な器口投媒製形を使用した場合よりも、非身体依容 「職好成」が減少する)盤である。

[0000]

かなくとも部分的には、例えば、MSスケール(この場合、仮薬剤形の作用に対す 上のパラグラフに記載の数件(1)~(11)を落成するのに名用な拮抗薬の値は、

被後2001-526228

ス(権孔規定)などの選定を用いて決定してもよい。こうした謝定を行うことによ り、当業者は、作動操のオピコート効果を価値させる拮抗線の隔壁を作動機の用 **歯を基準に決定することができる。その後、当業者は、身体佐存性複繁者に対し** を次定することができる。オピオイド推断線のこれらのワベルが決まれば、上の パラグランに記載の欧件(1)~(1:1)を連載するのに有用な指記級のこうしたフス **製子供」またはオピオイド組織数表を取り取り替えるオピオイド被抗減のフィッ** 5 自然症状を披験者が等級化する)などの「代用」解験および/または瞳孔サイ **少にまたはこうしたしくシ末落に結試薬の用類範囲を製造することができる。**

[0071]

わち、当技能分野で困密であり種口投与に強し次数終上幹路される者機または領 る指体としたは、火、複雑整数、アルコール、アルビアゴス、複数領、人ンシル オピオイド作動線とオピオイド指抗線との組合地関制は、資米の観形が、すな 限の担体物質との複合物の形態で利用することができる。好道な観視上幹容され ス、アミロース、岩たはデンブン、ステアリン数マグネシウム、タルク、ケイ数 整備/シフィン、衛街、観影像モノゲリカリドおすびジゲリセリド、 スンタス リトリトール智能数エスケル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリピコルピロリ ドンなどが挙げられるが、これらに凝定されるものではない。製剤は、数量が再 箱であり、更に、所望により、権助制、例えば、潜死落、保存剤、安定剤、整酒 料、乳化制、湿透圧を変化させるための塩、糖脂制、単色制、加香机、および/ 例えば、他の数格薬と併用することも可能である。軽口投与のために、物に好選 なのは、鏡柄、軽衣袋、鏡柄、鏡柄、裾柳、カプセル刷、カプレット樹、および れの方法により課題してもよく、このような組成物には、業身の製造に好適であ ていてもよい。このような賦形刺としては、例えば、ラクトースなどの不語性な アルコール、ポリスチワングリコール、ゲル石館、坂安石船、鹿火路、ルクトー ゲルキャップ剤である。経口用に使用される総成物は、当技権分割で販知のいず ※条件、トウモロコッチンプンなどの過程型および複数数、デンプンなどの転舎 または汚香梢との遺合が可能である。また、製剤は、所望により、他の苦性剤、 5 不活性で無辜な医薬用賦形剥からなる許より過ばれる。権以上の物質が含まれ

R、ステアリン酸マグネシウムなどの指定物が挙げられる。整剤は、コーティン **グされていなくてもよいし、外駅をよくするために、または有効収分の運転故出** を行うために、周知の手法によりコーティングしてもよい。また、経口用製剤は 、有効成分が不活性格象域と混合されている後ゼラチンカプセル前として提供し

[0072]

直振やセチルアルコールなどの粘質化剤か含まれていてもよい。 甘味化組体を利 例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような製薬上丼寄される合成力 ムまたは天然ガムが一種以上含まれる。油住祭政内は、上記の組合せの薬剤を植 水色超過和には、上記の組合せの薬剤が含まれ、この混合物には、影響化剤、 別油または鉱油中に郵源させることによって調合可能である。油性郵源剤には、 **材可能な懸潤剤を搬毀することも可能であり、この場合には、適切な説状担体、 育する場合、シロップ剤、エリキシル剤などを使用することができる。また、** 数路化制などを利用してもよい。

50ほかに1種以上の薬剤が含まれていてもよい。こうして返加される1種または彼 本発明の治療方法および製剤には、オピオイド製権減およびオピオイド批抗減 数値の蒸剤は、相乗的に作用するものであってもよいし、そうでないものであっ まれ、更に、オピオイド植物線のほかに非オピオイド深春が含まれる。このよう な序オピオイド緊迫は、好害しくは、更なる痛気消失を呈するものであり、具体 例えば、イブプロフェン、ケトプロフェンなど: 8. メチル・B. アスパルテート(FID) A)受容体拮抗薬、例えば、デキストロメトルファン、デキストロルファン、また はケタミンのようなモルフィナン,シクロオキシゲナーギー11階位制(「COK-11階 **てもよい、帰って、松伯の実循形様かは、数差中かオツオイド右位線のほかに2** 名解性、地方などの柱数やこれもの接数の柱質が異なる2個のメガメド発権権 が白味れていてもよい。既なる実践形態では、「超以上のオピオイド整備様が公 的は、アスピリン:アセトアミノフェン:非ステロイド系抗炎症薬(「NSAIDS」)、 着のオピオイド総領策を組み合わせてもよい。例えば、投張右形には、半減期、 5角」):および/またはグリシン受容体拮抗薬が挙げられる。 ĝ

[0074]

本発売の作のがましょう独画的な仕まっな発売によったLibeは、必要的のような場合の含む、オピオード報楽数できるようになるため、オピオード報楽数をような場合の作品できまった。 をより成用処で他当することができる。常節の一方章な出版が考えりのない。 原題することにより、ヒトにおって、光度な存成が設に帯り割下端が高くから、 原題することにより、ヒトにおって、光度な存成が設に帯り割下端が減少する。

Too 7 el

[0076]

トンチャーフスパルケード(WIN)変形が開放され、前途能が終了が開びたちり メ保修には、ホルフィン・、 終えば、デネストロメトルファンセしくはデキス じまれる。 未初砂の目的などして、「MEMIREAL というも面がは、 WIN 実 が発行もの構造して、「MEMIREAL というも面がは、 WIN 実 が発行もの構造して、「MEMIREAL というも面がは、 WIN 実 が発行もの構造して、「MEMIREAL というも面がは、 WIN 実 が発行しる構造し、デスト・トワラルイベンジンをつかっますが。 または、 G. アスト・ストリルイベンジンをして、 ARTHNIBEAL は、 DIPSA エクアストル・アンド・ドルフルイベンジンをして、 ARTHNIBEAL は、 DIPSA エクアストル・アンド・ドルフルイベンジンをして、 ARTHNIBEAL は、 DIPSA より、 WERRING 、 WIN 、 STATE 、 COSTA 、 ARTHNIBEAL は、 DIPSA より、 WERRING 、 WIN 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 WIN 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 WIN 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 WIN 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 WIN 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 DIPSA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 、 COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA 、 COSTA NO. COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA NO. COSTA NO. COSTA NO. COSTA 「MEMIREAL 、 COSTA NO. COSTA

部、SOR JOSH COMP さんしょうには、密数のなる権力が認めてきると 内部はれている。これらの存在していた。参照により必要無理に関うされる。 Mayor DOM H に関われているように、MAMBER MATCH にいていても よいし、リテカインのような最高整準に一個に含まれていてもよい。

[0077]

グリシン変活体施施表を用いる価格が発達の市費おけてのような場合のPD近にフェンな、参照により本場指導に指導される水脂物構造。514.500号(04/erb) 活発性されている。

[0078]

【0079】 在各実施影像では、名質游失以外の別

イビオイド製箔落と組み合わせて収与される。

現るる実施系額では、危性指表な対の所図の作用を出する序々だメイド系派 設えば、結構集、式破壊、資金資気線、前にメタミン線、固形維整線などを当めることができる。

.

本発掘に係る経口投放剤形は、飼えば、複粒剤、スフェロイド剤」ピーズ剤。

特表2001-526228

医阿拉巴拉拉塞拉用 [0081]

な叙述、コーチィング級、または多粒子製剤の形像の影響故田性または移転放出 **登経口製剤として調合可能である。 特検放出性授業制的には、場合により、オピ** ナイド作戦級およびオピオイド指抗級と一緒にマトリックス中に導入される移動 牧田権指権が名まれていてもよく、あるいは特験奴田権奴隷有所を結婚数田権制 **オピオイド作総株/オパオイド指抗薬組合は低は、油薬物に公替の抗薬の定当** 女として適用してもよい。

[0082]

ケパナイド製産報がとドロコドンを含む栽培形造では、林野吸出伯語口投送地 がは、オピオイド価格談にはモルヒネが含まれ、本発別の特徴放出を終口数祭劇 形には、緊痛猛体で約2.5mg~45000mgのモルヒネが含まれる。さちにもう1つの 素循形線がは、メパメイド認律旅汽はオキツロドンが合まれ、移転製出物語口数 **業処形には、約2.5mg~約800mgのメキツロドンが合またる。 ケアメンド製箱装**店 はトラマドールが含まれていてもよく、捻核放出性経口投棄剤形には、投薬単位 いてもよい。このほか、投稿和形には、本発明に有用なオピオイドの他の協力等 のには、数数単位あたりヒドロコドン約8mg~約50mgの数値路が合表れていても **はい。 ヒドロモルゲンが治療上部性なメガオイドかある神器放出物語口投稿制** では、抽酸ヒドロモルホンが約2mg~約5cmの銀む合まれている。別の実権形態 あたり約25mg~800mgのトラマドールが含まれていてもよい、投稿制形には、実 資外に禁錮な治療物験が得られるように1種以上のオピオイド数権権が合まれて

モル量で含まれていてもよい。

または包含し、約0.1mm~約2.5mm、所正しくは約0.5mm~析2mmの東陸を有する粒 本発明の好ましい「実施形態では、持額故山性投棄刺形には、有効或分を含성

所定の問題にわたり形態の用量のポピオイドを提供するのに者的な量の多粒子 別をカプセル当中に入れてもよいし、 任数の他の結果的な形像の他口服形部中に 學入してもよい。この3か、結口仮薬剤形は、錠剤の形態であってもよい。

子が含まれていてもよい。 [0084]

観覧出作コーティング観察は、強力な道様服や形成可能なものでなければならず **続速度で放出させることのできる物質で皮散されている。皮膜は、他の所定の性** 質と所望のis-vitra的仏滅虫とが同時に得られるように溢れされる。本発明の特 、しかもこの数は、平衡や光盤がよく、既既および他のコーティング発行的を保 被数子は、好ましくは、水粧薬気中にオピオイド作動機が出地繊細合ね組物物 粉することができ、無帯で、不落生で、不払着他でなければならない。

移動の政権形態をは、指上には、センシノに指抗策力はバチカゲノに独偽権を [0085]

[0086]

合んでなる道禁の故山住マトリックスが含まれる。

上の物質でコーティングされていてもよい。 1 実施形能では、例えば、胃臓液に 他れたときに解散物的数因また年記非数分的数法を可能にする対象(コーチィン は約12時間から約24時間までの仮況消失を引き起こすことのできる吸収プロフィ **ルが等られるように、質腸(GI)空、倒えば、音字たは小器の形望の筋鼓をオピオ** 例えば、01管中で、pa変化に関係なく最適な原出が衰成されるように利皮をデザ し、81智の他の領域、例えば、小型において用료の残りの部分を放出する組成物 本発酵の牧薬剤形は、場合により、製剤の飲出調節または保鑑に好道な1種以 **グ)が指される。PI俗称在制収は、敷御に対して少なくとも約8時間、好者しく** イドを抜出する橋さをする。西非故俗性別友が観察れる場合、周囲の前分中で、 インする。また、61数の所望の1物域、例えば、皆において用意の一部分を放出 を割合することも可能である。

[0087]

また、開落炮皮上にコーティングされた未保護系的を買で放出し、漏将利皮で 保護された残りの薬剤を質器管の下流で更に放出させるようにすべく、pH的存性 別皮を利用して取剤を作製する本発明に係る認剤に対して反復作用効果を付与し **てもよい、セラック、酢酸セルロースフタレート(CAP)、ポリ酢酸ピニルフタレ** **複数2001-52528**

[0088]

れたまたは併用されていないオピオイド鉄体表)を含む基体(例えば、錐角コアピ **信機性または水件の溶液または分散体の形線で制度を適用することができる。所** 松佐の年まして実績形態では、オガオイド整備線(CDV-2インとピターの併圧さ 350な数数五プロレメラか単たくへ、組存方式つい数2~数2度の制印和力特をで 第5,273,780号なよび同期5,286,400号に詳細が12後されている。これらの特許は 一人、マトリックス程子)は、(1)アルキルセルロース、(11)アクリルポリマー、 **または(III)それらの混合物から選択される様水包材料かコーナィングされる。 ひれ刻収を適田したもない。 大和少数数かの飾のれる態数にしてたは、米国称類** 本発明の議受人に観察されており、参照により本明報書に倡み入れる。

[6800]

本際旧により使用可能な棒糖依旧性協称はよび有权の組の例は、本施明の譲受 人に譲渡されている米国特許第5.324,351号、同僚6,356,467号、および同25.47 2.712形に配換されているものを含む。参照により、これらの特許の金内部を本 **料を指さ組み入れる。**

[0600]

アルキルセルロースポリマー

アルキルセルロースなどのセルロース系の材料およびポリマーは、本発明にお いてピーズ類をコーナメングするの氏性強な減失和対対である。数単に因を示さ と、好ましいアルキルセルロースポリマーの「つは、エチルセルロースであるが 他のセルロースおよび、またはアルキルセルロースポリマーを卒後でまたは任 第に組み合わせて本発明に係る数
性対反の合体または一部として容易に利用で あることは、当該他には分かるであろう。

[000]

柞阪されているエチルセルロースの水性分散体の1つは、Aquaccet (登録路標)(FMC Corp.. Philadelphia. Pennsylvania, U.S.A.)である。Aquaccet (登録管例)

を指揮し、次に、野国活性薬および教定制の存在下でこれを水中に乳化する。以 せて整似ラテックスを形成する。製造設施では、装似ラテックス中に可塑材を導 入しない。従って、前皮としてこれを使用する前に、予め5guaccal(監験遊倒)を の階級は次のように行われる。まず、水不能和性有機溶剤中にエチルセルロース 気化処理を行ってサブミクロンの液消を形成した後、減圧下で有機溶剤を消洗さ 好途な可整剤と均質混合する必要がある。

トー、 旦割益(ジントラカンシート) が状が症(ドフムソ類)の妊娠溶液をかむ知識 合物として问题し、次に、アルカリ洛波で発射することにより、基本上に直接送 エチルセルロースのもう 1 つの水性分散体が、Surstesse (整段落領) (Colorcon は、観査プロセス時に分形体中に可塑剤を導入することにより調製される。ポリ , Inc. . West Point, Pennsylvania, U.S.A.)として市販されている。この製品 用可能な火性分散体が降られる。

アクリルポリマー

木薙明の他の好ましい実伍形線では、財創政出性和資を構成する様水性材料は 製除上許裕されるアクリルボリマーであり、具体包には、アクリル観およびメタ クリル酸のロボリマー、メデルメタクリレートロボリマー、ロドキシエチガメタ 、ぎリメタクリレート、送り(メデルメタクリレート)ロボリャー、ポリアクリル N種)、メタクリル鎖アルキルアミドコボリマー、ポリ(メチルメタクリレード) アミド、アミノアガキガメタクリレートロボリマー、ポリ(メタクリル部隊大物) 、およびグリシジケメタクリフートロボリターが挙げられるが、これらに協定さ クリフート、シアノドチルメタクリワート、ボリ(アクリル類)、 ボリ(メタクリ れるものではない。

メタクリレートロポリマーが指摘れる。アンモニカメタクリレーアロボリマーは 物語の対象して対策が続わば、アクリのボリトーには、1組以上のアンホード 当技権分野で公知であり、低合有量の第4級アンモニウム基を全むアクリル数エ ステルとメタクリル積エステルとの完全宣合コポリマーとして肝 XVII中に記載 [0094]

特数2001-526228

#-

されている。

[0095]

展表しい確保プロフィルを称るために、異なる権助部計算を含する2番以上のアンモニオメタクリントトロボリマーを得入する意図がある。 勝米は、中性の(インケのモニオメタクリントトロボリマーを得入する)を発

[0000]

れてのメタッドル商エステルを取り、1ーは、大学時によっては田川路の山田町 1ーと他の中のカタッドの第エステルを取り、ユエニカアミュニカトシタット 1ーと他の中のカタッドの第エステルとのの様とあるに、マンテット 1ーが必要ができた。これよりタッドの第二分で一世が出る。 とも呼ばれ、加加、10mからからが加減に対象が削りとして削減されている。 とも呼ばれ、加加、10mからからが加減に対象が削りとして削減されている。 とも呼ばれ、加加、10mからからが加減に対象が削りとして削減されている。 は、施工機がであれている。 1年のよりが加減しているがありが加減に対象があります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりが加減しているがあります。 1年のよりがでは、1年のよりが加減している。 1年のよりがしているがあります。 1年のよりがあります。 1年のよりがありがあります。 1年のよりがあります。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありままする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありままする。 1年のよりがありまする。 1年のよりがありままする。 1年の

不確である。しかしながら、これらの勧賞から形成される思収は、水溶液および

作に接中で構造および投送が回答である。

物数2001-526228

(36)

[0098]

[6666]

[0100]

エタタルとロース間の料理な可能用としては、例えば、ジブタルセパケート シエタルランート、トンジタルシトレート、ドンブタルタトレート、まならり リアセテンなようなよる情報の可能のからちゃらか、他の本名を中間線の 名は、アセクルピーノリシセド、アラルのエステル、エマン部を上が指揮 まることも可能できる。トリエタルシトレートは、本等的のエテルセルロース代表 発酵をは様は表現した可能できる。 (38)

[0101]

本書物のファリルボン・一部の電波を開始しては、様々は、シャラボルン・ ドレートが、Web・リンティン・トレン・ロンジをジュルスカル・ファルン・ タレート、またび番をにより、エフロビンクリコールが呼ぶられるが、これら 電流されるものではない、アンリルを関から最終される際、自転は、「ルーツー 国際活動「ルンジッカー溶解から最終される服の解析を提供するのに対策であ こことが発展している際の可能向としては、ボリエオレンクリコール、プロビレ こことが発展している際の可能向としては、ボリエオレンクリコール、プロビレ スープール、シェラがコンタート、ヒッツは、おはドリンマサンが振れられ 8、トリエグルントには、水管側のエチルセコースのが性が動物には特別 ※ トリエグルントには、水管側のエチルセコースのが性が動物には特別 ※ ロール・フェグルンドルに、水管側のエチルセコースのが性が動物には特別 ※ ロール・フェグルンドル・「ルールー」

[0102]

このほか、少量のタルクを発出すると、加工場における水色分数体のは最適当が減少し、配出的としての数据が取れることが判別した。

[0103]

コーティングされたビーズ制の問題方法

数次性材料を用いて不恰性な医薬用ビーズ剤、例えば、m parie) 18/20ビー

大部ペローナメングする場合、ローチィング指令もた改勝の当体を関放は出た | 大学名、国国の技术、単さは、原設さたは各家知路により活行を参与たりをた | 全機札にたせに存成な影響が出来を確認するのに十分を担た、セラチンカブ

セル利中に設置してもよい。 【0104】 ADDIOFORMSHIRE C-KEWIL, BRAIL, BRER, BRRANDING E.

BARL HOUSEMBERGERIET, ASPROAGENERMENT OF ANY BY
ALL MACHINECTORY MACHINECTORY AND ANY BY
ALL MACHINECTORY MACHINECTORY BY
ANY BY
ANY

[0105]

[0108]

Vol. additional order of the control of the control

[010]

本の場合フーティング部的には、最初の表記。可能は、よどが影響ででなった。 本の自立に、様々とは、特別の文品とび製造の部別を行うための他の 都が含または、地域上等やの影響を使むてきたりに、またとせんを登り することもに、他は上等やの影響を使むてきたりに、またとせんを選出 またまプロビンクリン・ネペースの場合を持ちます。 既然のアフェージム・コー まよび一種をランのような不必能が使用ができゃっては都像のときしても、 **€**

[0108]

当技能分野で公気の任意の好道なスプレー装団を用いてスプレーすることによ 資料されたエアジェットによりコア材料を運動させ、アクリルボリマー前数をコ り、治療上有的な疾剤を含む結体上に可塑力療水飲料料を適用することが可能で ある、好ましい方法では、Nurster液配採系を使用する。この来では、下力から アンドスプレーしながら被機を行う、がましくは、治療上省的な説表の勧励的な **存性や可塑剤の導入方法などを考慮に入れて、コーティングされた基体が胃液な** どの木物版に触れたときに治療上有効な影響的を予め決められたように別調技出 させるのに十分な量で数水色材料を適用する。数水性材料でコーチィングした後 場合により、Opudry(金澤豫駿)のような故族形成剤の被関膜をさらにピーズ約 C適用する。こうした被型数を数けると、多少なりとも、ピーズ剤の施塩は実質

[0109]

1数以上の数出版節約を指針することによって、または約皮を質過する1つ以上 の道路を撤収することによって、本駅局の警察技出和数据からの治療上を称れ 50枚出を更に変化させることができる。すなわち、研盤の速度に動物すること ができる。磯水柱は終対火箱依柱柱の比は、いくつかある医子の中で物に、形態 の放出速度および選択される材料の溶解等性によって決定される。 祖孔形成剤として機能する故出鮮節形は、金織物であっても複数物であっても よく、こうした放出調節剤には、使用環境下で前皮から溶解、値出、または短出 させることのできる物質が含まれる。 紹列.形成剤には、1模以上の観水性材料、 例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれていてもよい。

(0110)

[111]

また、デンプンやガムなどの設食促造剤を本発明の植物放出性制度に含有させ ることもできる。

[0112]

字た、使用環境下でミクロ類孔性単層を形成するのに有用な材料、例えば、カ ボネート基がポリマー銀中に複数回出現する複数の重義状ポリエステルを含ん でなるポリカーボネートを本発明の持続後出登制皮に含物させることができる。

[0113]

また、放出調節制には、半透過性ポリマーが含まれていてもよい。

[0114]

特別の存まして食物形態では、牧田館の発は、カドロキツンロビルメチジセル ロース、ラクトース、金属ステアリン酸塩、およびそれらの缶酸の図合物から遊

[0115]

を合んでなる送出手級が含まれていてもよい。米国将幹部3,845,770号、同雄3,9 16,889号、同葉4,063,064号、および同葉4,088,884号に間示されているような方 また、本発配の始級数由計画収には、少なくともこの出路、オリフィスなど ※によって接路を形成することが四緒である(これらの特許はいずれも、参照に より本明顕微に超み入れる)。経路は、円形、三角形、四角形、楕円形、不規則 形など、任態の影響をとることができる。

[0116]

マトリックスピーズ製剤

リックスを用いることによって制御数出性製剤が得られる。また、本発制におい では、オピオイドのin vitro登略連度が呼ぎしい地国内に設定されかつ記数存的 または内洋依存的にオピオイドが放出される制御飲出性マトリックスも利用可能 である。動動放出性マトリックス中へ導入するのに折当な物質は、マトリックス 本発明の他の実施形態では、光に記載したような別額抜出住制皮を有するマト 形成に使用される方法に依存する。

[0117]

特数2001-526228

例えば、オピオイド鎮信頼および(場合により)GX-2のほかに、以下の物質がマトリックス中に合まれていてもよい。

[0118]

がおおよび、またはおかけ目れ、別なは、ガル・センローススーケル・ブリンが振い。 シップングの対象が特別。このリストは、原面的なものではなく、部位的 から解析がドガラとよりできたりである。 ウル学の発展上前をそれる時のは、必要な認識するになっています。 では、またが開催しません。 本の時には、大の時には、大の時には、て、哲 門するよどが開催しまる。

[0119]

これものよりマーシャちで、アケリルボリマー、等に、加み組織に関連機関を 201、セルロースエーテル、等に、ヒドロキンアルキルセルロースはおどひかが キシアルキルセルロースが寄せした。他口接越附近には、少なくとも、他の他 指数水温板が出かれませがよっぱ気は同様のり回れる書れていてもまた。

...

線水板水料の銀行が銀行が最可ある場合、炉ましくは、駅行の水の底面は、25~20℃である。 最終的銀行が最終ありまで、電路の銀行がイルコールが停ました。 日間の前の第11年、少なくとも1回の前行可能な最終技術があがられば異談形)までの無ではされていてもよい。

[0122]

[0 | 2 2] 好ましくは、経口投業者形には、少なくとも「福のポリアルキレングリコール

)%0x(重局結準)までの量で含まれていてもよい。 【0123】 1種のボリマーされびコボリルー、センシ、カイン、水蒸汽にマン油、水蒸汽発送、または木木もの間を抜からなる群木り値にたる。木部町の砂角の金米り

級水住材料は、好ましくは、アルキルセルロース、アクリル酸ねよびメタクリ

[0124]

 [0125] 木体能示器シト書田フシや定拠な最大和方型カフトは、左方巨器な根値状のの

₹ 4

Company of the contract of the

では、卓銀は我代と森林林のちちで、総称(維防部)アルコールが学ました。経口投送経済には、少なくとも、他の発行り落る東級は我任本者が必須保証基準)までの単作をまれていてもよい。

[0126]

発生したは、マトリンスが紹介には近上の数性性材が一種に含まれる。 他の単体性を作るからない。こうした時間に、好きしては、天然集・卓貌、 解解、他アドレニール、おえびそれらの信念性に登録をさた。 兵を即には、 解集、カイナリバワックス、ステアリン族、本まびステアリルアルコールを参加。 あれる。このリストは、原始的社ものではない。

[0127]

你何の声描なマトリックスの1つには、少なくとも1種の大都相とドロキシアル とドロキシプロピルメチルセルロース、および特にとドロキシエチルセルロース ミリスチルアルコール、またはスチアリルアルコールであってよい。しかしな たように、形数の正路なオピオイド数出道値によって決乱されるであろう。この 一少、および場合により少なくとも1種のポリアルキレングリコールが合まれる 一人の値は、他に、原政の旧様なオパオイド牧田楽製によった収録されるためる がち、本路時の毎日数据対形の特に好ましい実施形態では、少なくとも1億の設 本発品の語口投稿起形中の少なくとも、最の豊恕様プルコーケの兼は、先言語へ 中かセプロース、少なくとも1個のCis~Ca、好来しくはCs~Ca 職別観アグロ 。上記の少なくとも1組のヒドロキシアルキルセルカコースは、好ましくは、ヒド ロキシ(0.~0.)アルキルセルロース、朝えば、ヒドロキシプロビルセルロース、 である。 本発明の韓口枚篠蓙形中の少なくとも1種のヒドロキシア シキバセルロ う。上記の少なくとも1種の脂肪核アルコールは、倒えば、ラウリルアルコール **軽はまた、少なくとも1種のポリアカキフングリコーJが独口教権制防中に存在** するむしないかにも依存する。少なくとも(種のボリアルキレングリコールの不 一人が他口枚条割形中に存在する場合、少なくとも1種の脂肪接アルコールと少 哲様アルコーラは、セチラアシコーラボたはセトステアリウアシコーラたわる。 午下では、樋口投業制形には、好ましくは、少なくとも1種の指別旅アルコール が20%~50%(抽間基準)の倒で含まれる。少なくとも1種のボリアルキレングリコ

なくども1種のポンプルキフングリコーがとの合計部製は、炉水つへは、金用田の2008~208(製品送券)が占さる。

[0128]

IRMRの第114、時144、今年くとも1番のドロキシアルキッシャンロン ロボンリルを開発分のたくとも1番の回回がフェールがリアルキトングリコール ロボント、取得からのすどようの必要が出来ないの影響を受けた。今年 くとも1番のドロキップアルキルビーが対象なくとは1番のドロール・ バタファルキャングリコールの比出: 1・1・1番号をく、1・1・1・1番号を対象。

[0129]

上記の少なくともは種のポリアルキンングリコールは、表々は、メリプロフンングリコールで移ってはく、質知しくは、メリエチンングリコールで移ってはく、質如しくは、メリエチングリコールである。少なくともは種の外リアルキングリコールの数単型が中国は1,000~15,000分類ましく、特に、1,500~15,000分類ましい。

[0130]

労の済襲な警費核出在マトリックスには、アルキルトロース (特にエチル・カリロース) (4 ペイン・カリース)、Cn - (2 重数禁アルコール、なよび発金により ポリアルキンシリ

コールが音楽れるであろう。 [0131] 別の酵素しい養殖影響では、マトリックスには、少なくとも2個の酸水性材料の酵素上資格と対容される組合せが含まれる。

[0132]

上の成分のはおパー、整理等が指すドレリックスには、原送を整の他の発展、例え 北国医療公野では組まり知られている。 香飲料、 高外別、 総合館、 建物等別、 信 系、 解整局、 本上で何級が関係」を由いりか会をれていてもよい。

マトリックスペースのビーズ解を調製するための方法

[0133]

本労時に係る関形が開放出位<u>低口投資対影の対</u>致を容易にするために、当意者 に関**算であるマトリックス製剤の開製が**後のいずれを他用してもよい、具体例と

特級2001-526228

特数2001-526228

[0134]

[0135]

溶験押出マトリックス

(新聞音数はより上記書前指集を用いて、株理数は日本でもフスを製取すること とり間できた。一般ではこは、精製的は立て、製料は関本の基本を指すがあった。 ・ 観を報ぎせ、その中におよ解説を導えてき、特徴的性性が顕細性を得るため に、適かの途がを指すが、あされ、よがからなっしてまた社がで開びまりがあり でき、情報報告はお中になるくちら遊じるも、部舗製剤を売りてする場合

れる将駆放出性数率の関が、米脂膏等別,881,588号に高度されている。この存 所は、本部等の鍵を人に解除されており、その合件等を、参照により本料機器に 組み入れる。

[0136]

第200章代目が下は、18以上の水子後年齢の型型性物が、18以上の流水 を対してでもよい、一生した熱血が行われるとうます。(、 前時中心を指定的 まれてでもよい、一生した熱血が行われるとうはでく、 前時中心を無理等所 は、 前時は細胞的において、 契算的に異常体中で分割をはず、 がつが確すなかけ はならない、 新日がに異常体中の分割をはず、 がつが確すなかけ はならない、 新日がに異常体中の分割をはず、 がのが確すなかけ 最からかった。 新日本人の会談を提供を しまれるから、 新日本人の会談を を持つなった。 新日本人の会談を を がある。

[0137] 、特輯放出性マトリックスに

また、特殊が出作マトリックスには、上部の点のはかに、国際の信の終現、 様式は医気分野で以前より知られている、参称別、浴が肌、結合能、溢検助系、 普色器、単音器、単立び倍差別(Gilden)が含まれていてもおい、これらの道 助材料の量は、所鑑の作用を所述の数単に付きするのに十分な量であろう。

[0138]

また、溶液用出されたが発子的を含んでなる特殊的出性でトリックスには、上 指の成分のはかに、溶験の他の材料、男スは医療分野では耐えり知られている。 移態所、消冷剤、結合剤、結核診例、砂色剤、湿剤形、はそび液皮剤(gillum) が、所能により脂粉の特別高脂肪をやし度や含まれていてもよい。

核口投資等の場合化使用してる製成上売客される指件はよび能等的の特定の 有格器が、参照により4時間将に指分入れるfluchook of Parracential Encip ions, faction Paramential Association (1980)に指揮されている。

[0139]

[0140]

数据标出多篇子差

循格を、少なくとも1個の原水信が存むよび好ましくは近辺の膨水物が料とプレンドして出質顕金物を得るステップが含まれていてもよい、次に、十分な過度ま

本発明に係る好適な指統作出マトリックスの舒服には、例えば、オピオイド街

発表2001-526228

で均度議合物を信息することにより、押出するのに十分な程度まで均差温合物を 少なくとも軟化させる。その後、除られた処質混合物を排出してストランドを形 成する。好ましくは、当技術分野で公知の任意の手段により搾出物の冷約および 5階/を行って多粒子制にする。ストランドの冷却および50個を行って多粒子制に 近5mmの重倍を有し、治療上有効な凝剤を約8~約24時間にわたり持続数出させる する。次に、多粒子組を単位用面に分割する。非出物は、好ましくは、約0.1~

本発明の格殊特出物を課数するために場合により使用される方法では、異水色 **対略、治療上有効な協測、および必要に応じて使用される結合剤を計量して呼出** 寮に直接供給し、均質進合物を終し、均質複合物を存出すことによりストランド を形成し、均質医合物を含有するストランドを治却し、ストランドを切削して約 0.1mm~4012mのサイズの粒子にし、逆に、この粒子を単位用量まで分割する。 **半路時のこの除棋では、比較的道能した製造工程が実現される。**

[0142]

また、扩気機のアパーチャーすなわち選出口の資格を指数することにより、幹 **9.形である必要はなく、権圧形、超形などにすることも可能である。整律カッタ** 出されるストランドの厚さを変えることができる。更に、搾出機の送出部分は、 - 、 製酢機などを用いて、過俗ストランドを分割して粒子にすることもできる。

[0143]

容能が出多粒子系は、非出機の送出オリフィスに応じて、例えば、敷物剤、ス 福以上の存効な契約と、1種以上の選形拠と、好参しくは、本別鑑賞中に記載の フェロイドが、非たは人フットがの形態をとることができる。本発明の目的やは 用器「铬酸拌出多粒子和」、「铬酸拌出多粒子系」、および「溶繊料出粒子」 時水性材料とを含む複数のユニットを放味する。この場合、溶験評出多粒子剤の 田多粒子がは、このケイズの範囲内で圧縮の破疽学形状をとることができると考 4られる。このはか、単状化ステップを用いずに、押出物を単に所望の裏さに切 とは、好きしくは、原定の範囲内の疑切したサイズおよび/または形状を拾し、 長さは、約0.1~約12mであり、その直径は約0.1~約5mである。また、治敷炉

新し、治療上有効な薬剤の単位用菌素で分割してもよい。

好ましい1数指形態では、在約回の治器単田多粒子割がカプセル射中に合まれ るように経口投薬剤を開酵する。例えば、開液による消化および胃液との接触の 際に有的な技能仮出を行うのに十分な国で複数の溶験終出多粒子前をゼラチンカ プセル剤中に配置してもよい。 [0144]

[0145]

りこみ盆落[)、カプセル和(仮質ゼラチンカプセル剤および軟質ゼラチンカプセル 細部に組み入れるRemington s Pharmaceutical Sciences. (Arthur Osel. edito もションの好ましい対類形態では、従来勁の複数器を担いに数単窓な方法によ り遊戯の多粒子和提出物を圧縮して経口銃却にする。また、錠剤(圧縮粒剤、す 別、および丸剤を作製するための方法および租別については、参照により本明 r). 1553-1593 (1980)に記載されている。

[0146]

からに野の好ましく戦危形像では、他的かかの氏体指に記載され、やのため参 聚により本明細書中に組み入れる米面特許第4,967.681号(Xlineschら)に記載さ

れているようにして押出物を違約に成形することができる。 [0147]

場合により、特殊設出性利度(例えば前記の特軽放出性利度)を用いて、持続放 な前皮には、好ましくは、田凱を約2~約30%型加させるのに十分な頭の群水性材 料が含まれる。しかしながら、特に、利用する特定のオピオイド鉄塩炭化合物の 右他治療部出多粒子米素をは彼他にコーティングを指すことが以指であり、ある いはゼラチンカプセル窓に近にコーティングを抜すことも可能である。このよう 物理的性質および所留の依出漆成にちよるが、被配膜を更に粒大させることも可

[0148]

種以上含有する溶解解出多種子剤がカプセル化物に組み合わせされて含まれてい てもよい。このほか、単位投資銀には、食ぐに治療効果を得るべく、同時放出性 本発明の治験押出単位投幕所には、更に、先に陥示した治療上有的な疾却を1

特徴2001-526228

の治療上在特な業が免疫の配合的ななのにとができる。即用物法性の治療上物物 い(例えば、筋御放出性の指皮まなはマトリックスペースの類反)。また、本発明 の単位収殊対応は、原因の効果を得るへく、勉強技芸在ビーズ的なよびマトリッ な路然は、他れば、四の人フット起としたよりヤンセプカの色中に導入してもオ いし、あるいは投業組を観覧した後、多粒子がの表面上にコーティングしてもよ クス多粒子別が組み合わされて含まれていてもよい。

[0149]

本発脂の特殊飲出性製剤は、好ましくは、例えば、摂取後、胃液や腸液に動れ

ると、治療上を含な素料を含なに数田する。発明の治療幹田製剤の技術数田プロ フィルは、別えば、遊過格がなわち端水柏結婚の数の数型、駅水柏材料に対する 同部型の自の数型、街の泉分まれは観察型の導入、製造方法の数型などによって 調節可能である。

[0150]

本発売の他の実施形態では、茶碗再出ざれる材料を、治療土者的体験がか合有 させがに緊握し、その後、散波剤を押出物に添加する。このような収制に合まれ る治療士を免疫機能は、実別的には、非出マトリックス結終と一株にプレンド古 **た、次に、波器合物の銘札代を行うことにより、彼故柱製剤を形成することにな** るであるう。このような製剤は、例えば、製剤中に含まれる池袋上育他な装剤が 療水管材料およびノ東たは遅延対対料の験行に必要な確認の影響を受け思い場合

元ましい実施形像の詳細な説明 [0151]

以下の家権的により本語的の風々の破壊について以存在に訪乱さな。これもの 対路側により特許研究の範囲はなんら制限されるものではない。

冷能配着もの包含やぎり、ナルトフキンンを描くのオピオイドアゴニストカー 後に国际数多した後かその認合的アゴーストの有質を収扱的数することはこれま だに行われていない、しかしながら、ヘロインまたはモルヒネのいずれかのチャ [0152]

ノンジを受けた被緊ਆにおいて、用出窓化の研究が行われ、オピオイドアンタゴ

有数なもびに治療効果に膨するソビュー」Prags 1988; 35:192-213; Resmick RV ニストの性質が評価された。一般的には、ナルトレキソンSougを予め投与してか ちその24個後にヘロイン25mgが膨胀化収与した場合、オピオイドアゴニストの Valavka J. Freedson AK, Thomas M. 「BY-1639A(ナルトレキソン):好しい何 格アンタゴニストに関する研究」M. J. Psychiatry 1974; 131:646-650を参照 ナルトレキンン:オパオイド飲存在の治療になけるその強力学的なよび凝製学的 作用は完全にブロックされるかまたは低級した。Genzalez JP. Brugden M. されたい、これらはいずれも参照により本明細雪に組み入れる。

[0153]

ヒドロコドン7.5ちよびアセトアミノフェン750gの2つの総別、Vicodin 55(毀職 ン径口液剤6.4mg、ITIR比较(comparator)能剤(2×750mg Trillsste(登録底板)能 あった。女会物の誠信は、国作田の献布、出命故談、昵称な複数技、既存な代彰 る4倍次が国験を行った。これにより、ナルトフキンン格口指抗の4gが6人の正 権な職権女権がシンチィアにおいてとドロコドン1558のオピオイドアゴニスト作 用をプロックするかを評価した。実験国体群には女性だけが含まれていた。なだ なら、以前の観察において、女性の方が男性よりもオピオイドアゴニスト作用に **塩松)。ナヴャワキンン塩口茶が3.2mg、HYTR/ARA[2×7.5mg) + ケテトフキン** 約) + ナケトフキンン繰口液包(ブリシーボ)、NTRVAPAP(Vicodin EX(御袋密種) 禁についても、絶食状態で投与した。それぞれの牧与の間で48時間のウォッシュ アウト語語を設けた。被験名を、これらの4種の治療薬グループのくりの治療薬技 **等層にランダムに割り当てた。最初の数等を行う前の夕方に被数者は迫数値設に** 集まり、最後の数与を行ってから24時間後の数与評価が終了するまで指求対限に 結果、およびECCの結果からなっていた。また、柔力学的パラメーター(紹孔サイ 対する最受性が高いことが示唆されたためである。4程の治療薬は、IIYIR/APAP(のなりの関節)・ナラトフキンン第口領国(アレツーボ)かめった。これたの治療 其稿室15は、シンダム代、美名質技、アシツーが対策、および美国収存によ 大および改良整特異的条約アンケート職費」についても評価した。

(82)

研表2001-526228

4種の治療器は以下の通りであった。

[0155]

N ドロコドン共和核社有総数(2×7.5ag) + ナ・ルトンキンボロ後参35.2mg

ヒドロコドン四球気出在銃器(2×7,5kg) + ナルトフキンン額口液動8-4kg

[0156]

[0157]

ハドロコドン証券収担和打穀繁差。 シッツーボヤヴトフサンソ塩口部盤、

[0158]

プラシーボスドロコドン警事校追奉祭送(2×7.5mg) + プラシー美ナラトフキン 7年口形机,

[0159]

ン7.5mgおよびアセトアミノフェン750mg、Knoll Pharanceuticals)、比較物質(e のアセトアミノフェン部分は、中枢神経系にも臨孔教室にも影響を及ぼさないと F.シート750mg、Furdue Predectok)、およびナルトフチンン参末総が企業れてい た。Vicodin ES(禁羅信頼)を治在治療派として遊抜した。なだなち、この製品中 より、経口液却を顕認する際の全体的な精度を向上させた。現場の研究集別部が Fioltsmanにより提案された方法に反更を加えて課製した。Teang BK. Boltsman この対数で評価した疑而には、Vicedin ES(数級階級) (指加数分減セドロコド amparator)として利用したTrilisate(機能函数) (コリンマグネシウムトリサリ 考えられるからである。「比較物質」として他用するためにTrilisatuを選択し 中枢神経系にも瞳孔固定にも影響を及ばさないからである。物版の鏡刺(Bevial 整線整線)SOng線所、DuPont)を用いずにナルトレキンン数割を遊収することに 適的な医院品質合法を利用して液酸脂肪下やナルトレキンン散剤から経口預測 R. 「液状ナルトレキソンの強能な耐性」Aeacthosialogy 1995:83:8564。この た。なぜなら、その物理的外額がVicudin ES(整線液態)と類似しているうえに、 8.再該毀した。ナルトレキソン教約(Sallinskrods Chancal)を復用してナルト フキンン製色を匿合した。ナファフキンンの個女のストック溶液は、Teamptor

次のように行った。名扱与活因の傾前(80分以内)に、ナルトレキンン数別32mg および64mを幹難した。これらの部分をそれぞれ、萩田水50m1 + 単純シロップ5 れらの後仮を用いることにより、名数年配面中に同じ存在(IDM)のナクトフキン ン様ロ液剤を投与できるようにした。ナルトレキソン様口液剤プラシーがは、箔 **各路波と同じピヒクルで雑裂した。 活性溶液と同じような味を属するように、 告** 女戲は参阪により本房館器に組み入れる。ナルトレキソンストック拾版の識別は Oml(WF:米国巡茶品集)中に洛屏し、仮終体税を100mLとした。最終溶液の遺仮は それぞれ、0.32mg /mL(32mg/100mL)および0.64mg/sL(64mg/100mL)でおった。こ ※AMBItterguard(デナトリシスムソンロート、MF)の協力を作った。

[0160]

能力學的語句

* 廃乳サイズ・輸乳製剤により購入る。

[0161]

temレンズおよび内敷エレクトロニックリングンテッシュ右側えたPolaroid C 5. Czarnecki JS, Pilley SF. Thoepson IS. "The use of Piotography in th Clinical Evaluation of Emequal Pupils" . Canad. J. Ophthal. 1979;14:29 首係の派在を行った。この方法は、知己を抜くるための数金で正確な方法として 受け入れられるようになっており、一般に、赤外線テレビ暗孔が定法(より汎用 生がありかし高価値であるが、かなり高温や収扱いの難しい方法)に次ぐ方法で らるとみなされている。Polarold CB-S党の財政はD.1m以内であると書われてい D-5カメラにPolacular IR 669インスタントバックフィルム12を装填して、個孔 7-302を参数されたい。この文献は、参照により本明知書に組み入れる。

[0162]

次のように陥れ底径を適定した。フラッシュの角膜反対によって水平方向の線 **孔周辺が不明瞭になるのを避けるために、リンゲフラッシュの3時および9時の方** 向を2つの小汁でカバーするようにカメラを改造した。被験者の数の范围で3イン チフレームが倒力電路特に当接するようにカメラを配置し、複接がそのカメラ信 頓の上部すれずれを向くようにした(上方すれすれ人材(upgras)を最小根に加え るため)。カメラ本体の上部超しに逃方の非領節性相的に複雑を固定するように

(83)

田道政にもよるが、約1分型)でプリントの既審を行うと、被緊若の数中部の1対1 依録者に指示し、諸節性瞳孔反射を最小眼に抑えるようにした。後数者が迫方を 解放している状態で呼ばを拡影した。写真はいずれも、一定の周囲光の下で揺影 。フラッシュの後、陽孔の指統性収斂は超こらないが、毎時間の収斂は観測され Saith SA. Dumhist 88. "A Single Diagnostic Tost for Pupillary Abnormals 発験の内数かれた単数なジーへを高いて超光度組を施出する。プロトロルに並の した。臨孔療伏染固は、アラッシュが臨孔室祭に影響を及ぼさない時間であった る。従って、フラッシュは、この試験に必要な副官には影響を及ぼさなかった。 Ly In Diabytic Autonomic Neuropathy", Diabetic Meditine 1988;3:38-41を 参照されたい。この文献は、参照により本明報器に組み入れる。 所定の時間(国 の写真が降られ、観孔はプリントの上載に顕れる。状に、0.1mまで夜形された かせたを毎日と白間だり参加後に輩出会味を聞くた。

[0163]

D. 製収別非減
 近
 が
 い
 い
 い
 に
 に
 の
 は
 の
 に
 の<br

如えたものである。Jasinski DR.. "Assessment of the Abuse Potential of M orphine-like Brugs (男性に利用される方法)", Drug Addiction I (Martin, W ER. Tests N.. "Abnae Potential and Pharmacological Comparison of Trans dol and Marjabine", Drug and Alcohol Dependence 1991;27:7-17を参照された アンケート領域は、Jasinski およびFrastonが信用した22の質問浄泉に玖良や R., ed.), 1967:197-258. Springer-Veriag. New York: Preson XL. Jasinski い。これらの女気はいずれも、参照により本拠監督に超み入れる。このアンケー トは10項目からなり、血液を採取する10分間に被験者が呼吸した。この項目は、 アヘンや総殊権権の教唆に関係なけられたものわめり、次の辿りためった。

[0164]

ゆみを感じますか? 3)あなたは液な気持ちを感じますか? 4)あなたは服気を感じ 級数名への質問内容: 1)あなたは薬剤の効果を感じますか7 2)あなたは度質にか ますか? 5)らなたは耐いを感じますか? 6)さなたは神軽のいらだちを感じますか 7 わめなたは元気いっぱいてあると盛じますか? 別めなたは語をする必要性を感 じますか? 別あなたは国のむかつきを施しますか? 101あなたはおまいを扱じま

を引くことにより、項目の解摘を行った。このスケールの一種には「まったく感 すか? この際、袖膝着は、100mの模型的アナログスケール(VAS)に沿って模様 じない」と記され、仮路には「かなり感じる」と記されていた。

[0165]

6. 8. および12時間で遊症した。また、核験者は、基準時間および投与後0.5、1 、2、4、6、8、および12時間で薬物スコアを評価し、改良型物巣的薬物アンケー 左右の瞳孔サイズは、蒸草時間(投与治30分以内)および発与後0.5、1、2、4、 ト製造(* MSTERQ*)用の模型的アナログスケール上に記入した。

[0166]

ナタトフキンン問題に対する11組のフスポンス(85回)の質問および協乳資徒の したヒドロコドンの困難と低み合わせて、ナルトフキンンの公等在処用者を改成 製造)を示すそれぞれのグラフを、複製的および解析的に関へ、この試験に使用

[0167]

仮当した駅舎用は、一般にメンメイド製造域の奴事に緊迫なけられるものであ り、そのほとんどは「中間皮」のものとして分裂された。鉛質の明作用や死亡は **すったく起こらなかった。また、副作用が原因で記数を中断した影名はいなかっ**

[0168]

結果は関いなよび2に光されている。

[69:0]

に対けるナルトレキンンの拮抗作用を示している。この因は、対決数等民的政治 アンケート認道の最初の関節に属するものであり、治療者への問題の的は、「あ 、ナホトアキンンに関して形質・花物角味が存在し、ナルトアキンン用鍵の過大 なたは基材の効果を感じますか?である。これらの結果から示唆されるように に伴ったとドロコドンのMS「鉄炮」は減少した。ナウトンキンン用田G.4mgの装 図1位、ヒドロコドンにより観光されたAS(複数のアナログスケール)「検索」 合、ナルトレキソン回回3.5mgの場合よりも、ヒドロコドン用値15mgの)薬包に対 してより大きな拮抗作用を示した。ヒドロコドンのオピオイド作用は、ナルトレ

(22)

備孔度径の測定値は吸小であった。

[0110]

ドび添配質数による試験を行って、径口ナルトフキンン対極口とドロコドンの光 2評価した。これにより、名目上、オピオイド的想象作用は最小級に抑えられた 21人の被数者がこの試験に関係し、16人が複数を化丁した。10億の治療薬には JYIS/APAP(値和)個あたりヒドロコドン7.5むよびアセトアミノフェン750mgの2 つの結束、Vicedin ES(登解院標))+次の用屋:0.4mg/10ml、0.8mg/10ml、1.6mg 10mil、3.2mg/10mil、4.8mg/10mil、6.4mg/10mil、8.6mg/10mil、12.8mg/10mil.の子ル トレキンン語口流点および急級ナルトフキンン総口液底、更に、ヒドロコドン目 アチンソ森口液生だや形式わった。こかなの治療経済レンとも、若根状況と欲か 、これらの10階の治療深グループの10時の治療ツーケンスにかンダムに従り当た 城橋的2では、正常な臨落女性校製者において、10年、ランダム化、交差、お 春校出作コンパラトール(最新(2×750ng Trillsets(謝職高高)(報制) + 名類ナルト /た。それぞれの投与の回で48時間のウォッシャアウト展園を扱けた。被勧者を た。最初の投手を行う前の夕方に被敷着は誤翻結鎖に推束り、最後の投与を行っ **ナンーケッ人ラを観えた。これかの雑世教籍学的省が辞書および分析されるわめ** らなっていた。 伯数中のとドロコドン、ナルトレキソン、および6-β-ナルトレ てから24時間後の投与評価が終了するまで物度状態にあった。安全性の間定は、 型作用の核告、生命態度、尿素な技能性、困能なな影結果、およ1550の影響か

ろう。また、薬力学的パラメーター(個孔サイズおよび収収型階長的薬浴アンケ ート盤板のドントトも配角した。

装装2001-526228

99

[0171]

数与レジメは次の通りであった。 25レジメ

[0172]

ン部口術が[Gal (教務)と一部にとドロコドン自動物出作コンパサトール(敬兼)終 韓国の雑食を行ってから第188~粧10路の投与日のほぼ08:00にナルトレキン

節を抜与した。彼中後からに4種筋密保予設けた。 [0173] 8幕室の衛気を作ったかの様1差~縦10匙の灰や皿のほぼ08:00にナラトフキン

ソ原口簽例10m1 (株米) ソー様に NFロFン紅毛女田有常色(2×1・5mg) を炊るし た。彼年後さらに4路和勘数を駆けた。

[0174]

5時間の過去を行ってからな1枚~第10枚の数年日のは頂は500にナクトフキン ン様ロ液剤(Del (0.4mg)と一緒にヒドロコドン即略放出粒粒剤(2×7.5mg)を投与

した。彼与後さらに4時間抱食を採けた。 [0175]

ン様口液剤10m1 (0.8mg) と一緒にヒドロコドン回路炭出物製剤(2×7.5mg)を数与 8時間の治食を行ってから第12年~第10階の役を日のは成08:00にナガトフキン

した。彼与後さらに4時間治食を扮けた, [0176] 個種間の機能を行ってかり第1番~粧10版の数与目の環境の100にナットフキン

ン祭口寮別10s1 (1: Gag) と一緒にとドロコドン即時板出在線剤 (2 ×7: Sag) を数与 した。彼与後さらに4時間総会を続けた。

[0177]

SEEの地域を行ったから施1

施一般10

かの状や口のほぼ08:00にナルトフキン ン経口療剤10m1(3.2mg)と一緒にヒドロコドン即時效出性酸剤(2×7.5mg)を投与 **ノた。投与後さらに4時間絶象を続けた。** (28)

特数2001-526228

[0178]

8時間の総余を行ってから郊1階~第10場の液な日のほど38s miにナルトレキン径口流対10el (4.8eg)と一核にドロコドン関係炎出在設備(227.5eg)を投手

/た. 投与後さらに4時間指象を結31た。 [0 1 7 9] NBEIの他女を行ってから祭1階~祭10階の次か日の44店の5.00にケットレキンソ院日接約10m (G. 4m) とし都にドロコドン部隊登出住務略(27.7.5mg)を数キン様日接続

ノた。投与後さらに4時回的資を設けた。

[0180]

8条回の破食を行ってから部1番~群10巻の坂本田の北紅色8:00ボナルトレキンケ集11番町10m1(6・0m)カー番に 1 Fロコドン原10巻四市路所(6・21・3m)を吹車した。数を転むのに、延長電板を閉じた。

[0181]

8位置の後のを行ってから第1年~第10年の役4日のAは近空:costナタトレキソン第10指型にatito:sog)と一語にヒドロドン自応後担告監督(2xx;sag)を収率した。彼の後はらによ路部後ををおけた。

[0182]

[0183]

金数や整理の直接にナルトレギンを設え、8、15、22、46、84、86、84、84、15に173 14余を再じ、8番のナルトフキンストック部数や整図した。これもの例起アコ コートはやれずれ、基盤が521+ポシロップS21円円3数率した。最高数字は110m

「であり、その課金のも、のま、のは、のは、のは、あまだいのかべて あった。これたの数数を即っることにより、最後の数数をに対ける前にの上のケ おとしゃンが自己数数を指すできまさにした。けるしようジタを放射機は、指 整数を回じてから可能性した。が高数を同じようの数を表するようと、の 業額にに変ねってからですがした。というジタを表するようと、の

[0184] 集力学的測定

第27年20日 共務的の第七学を選択発言、一語の技術を言か陥入れ中華に関って呼か。

[0185]

所定の時間における各位因に関する平均「效処」VASスコアおよび個孔直径を

回記まだのにそれぞれます。一般的には、ナルトトキンンの国産を指式させての 唯一は「他の記憶」とドロコドンの可能は起すてキトラメフェン(CELLORNY) 19年回覧をすると、「旅館」UKスコアが全体的に減らするとともにも計し始も、 変した。 個のまだらは、各ルトトキンンの高級の対象がはがして、かびする事 の様式「簡似」UKスコア(また)のでは、日本に対象の対象がは対象に対して、かびする事 では、これらの関から、観点原派(日本に対象を構造機能を対象とが対象が ている。これらの関から、観点原派(日本に対象を対象を対象が対象が に対めるまた。 たちの関から、概念の関係を対象とと対象が表

[0186]

これらの経済から分かるように、ナルトレチソンの40を移りに存留でできれる。ヒドロコドン投場の展別学校的別は医療した。ナルトレキソン的の4000と 8とビドロコドン開別に最近的で、カルトレキソン的の400と 8とビドロコドン開別に最近が日であんり指導が用を得した。ナルトレキソン開 国が9.48を送えると、ヒドロコドン投手の設備が減少し始のた。

[0187]

に中断した。この試験で死亡は起こらなかった。

[0188]

一般的には、ナントレキンン祭口務制の用値を増大させて(Ong~12.8mgの戦圏)とドロコドン指時依出性貸削15mgを1回投与すると、「薬効」VASスコアが全体 的に減少し際孔道径は増加した。

[0189]

父与したモルヒネ依存性ポランティアにおいて豊意別禁順症状を評価した試験の 当来を指示する。この試験は、単純盲核、1回数年、およびプラシーが対版によ **8ナルトフキンン用母孢大試験わめり、オガオイド行対した安体的位称のある被** スコア、身体校康、姻族、および族類別スクリーニングの枯泉から判所して、オ **パメイド技術和ひめり、その最高が指揮に対する治療を違んが得でなかった。** ア ドロコドン町等公出和おおびナルトフキンンの医院投与を行った後か物が監禁 **製売や呼音するれるに、2 ドロコドン処証制権の御題を30回間フ入ラ希ツミコア ートトくへ、 Nドロコドン四級板近越の田県空間が強択した。 わたは、 ギガギノ** ドの役与されたことのない複数者において、他の一般に使用されるオピオイドと 等質な気信作用を示すと考えられる用量である。とドロコドンの複対的装儀効果 複雑的では、ヒドロコドン四等彼出和維維だけにびナットフキンン窓口液態を 設備を拡張とした。試験対象複数を(5人)は、Narcanチャフンジ、路壁解発指数 は、チキツロドンの製儀格様と厄浄でめり、徐口モかれその雑様悠康の枕2倍で 5ると考えられている。

[0180]

処理は次の送りであった。 See See

ヒドロコドン/アセトアミノフェン町環故出性 GYTS/APAP) 絵刻30kg (Lortab) 後 原価値)3×10mg)+ 用盤が換大おおたナファンキンン部口液炉の、0.50mg、0.51 8、1 Dag、および2.Dag。ヒドロコドン/アセトアミノフェン即移放出生(FYTR/AP [0191]

AP) 叙別30mg (Lorteb (破線振鶴) 3×10mg) + ナルトソキソンプッシー水蛭口液剤

・ナラトフキンン語口波銘およびプラツーが液粒は、実体部1~2に従った観覧し

特表2001-526228

69)

[0192]

規則的な時間問題で、すなわち毎日午前6時および10時ならびに午後4時および 安定氏させた。指数モルヒキ15歳の形成を数与は、ヒドロコドン30歳の毎日牧牛 と国際である。安定代を行った後、対影治療薬の投与日の中指10時に対験治療権 を数4、それから6時間にわたり部茶を行った。6時間後に往愈型解析症状が現れ 数与を行う前に18時間かけて核聚名を安成化させた。各位国(1~1)後、有金融域 所依依が現れない場合、以下の処理の中から次の毎年展に試験治療権を投験者に 10時に発散モルヒネ15mgを筋肉内数与することによって、5日間かけて複数者を ない場合、午後4時に経験モルヒキ15gを再び筋肉内安与した。次の対数素類の

[0193] 気多した。

時間番号: 8年間の指貨を行った後、女牛日のほぼ10:00にプラシーボナルトリ キソン(10ml)経口資剤と一緒にINTR/APAP放射30mg(Lortab(撥降路債) 3×10mg) を授与する。 殺与後、引き総告 (4) 時間始歳を行う。 処置器号2:8時間の絶貨を行った後、投与日の保証10:00に0.23sgナルトンキン ン(10ml)経口液成と一部にIVIB/AMP部利30mg(Lortab(砂線路板) 3×10mg)を校 等する。校与後、引き続き(4)時間始後を行う。

[0194]

[0195]

処間番号3:8年間の指象を行った後、投与日のほぼ(0:00に0:5mgナルトレキソ ン(10ml)経口液剤と一種にHYIN/APA袋剤Shag(Lortab(登録路標) 3×10mg)を投 与する。投与後、引き総名(4)時間総食を行う。

[0196]

処面器号4:8時間の機食を行った後、投与日のはぼ10:00に1.0mgナルトレキン ン(10ml)種口族剤と一種CFYIE/APP錠剤30mg(Lartab(登路階級) 3×10mg)を投 与する。 殺与後、引き続き (4) 時間総会を行う。

特較2001-526228

ン(iDel)部口被別と一緒にHYIR/AFAPBGNISOmg(Lorteb(指導条約) 3×10mg)を扱

与する。投与後、引き続き(4)時間絶食を行う。

[0198]

[0188]

[0200]

[020]

他、夕子性、雑香の処性、労用の必能、また、効果液の服果を火の酸点から行った。 あくび、ひっかき、効果、停止、油が密も、炉脂、このはか、血圧、脱物酸、甲酸酸、 国出サイズ、おえび行品の配集も行った。

[0202]

総数部のうちのALCがするデーを拡下に示す、開いては、アンケートの数 指針を持ちれたドロコドンの各部的に関の平域でコアを終しており、経済後の 等別の機能として、またがりトレキンのの自動の機能してプロサートにものす ある。開いは、解るの部のプルトトキンのの管理では機能がとドロコドンの数 発表がる他があれている。原因本と打ては、それぞに、最やの部のアルトレ キンの物理下は終さとドロコドンに対する機能を必要したあのカットト があるしているがでは、それでは、それぞに、最やの部のアルトレ 等としていたがは、それでしているがでは、それでは、様々の部のアルトレ 等としていたがは、またが、様々を加めアルトレ があるしている。

[0203]

個のおよびには、とドロコドンのの第二つ、での主権の対象の対象の対象などを設 しており、食材をの場面の職をして、またナルトルランの需面の間能として、 プロットしたものできる。国地は、様々の色のチルトレランの原金の間をしている BOAトレギンンの指定下に終ける係品についての主席が指定を示している。 BOAL 34の因のケルトレキンンの指定下に終ける保証し、他の EBOAL 34の因のケルトレキンンの指定下に続いてビドコドンが選択サイズ に設体す影響を表している。 BOAL 34 の色のケルトレキンンの作用ではおり ことドロコドンの危機による場合かる対象に対象を関係的に添けて「ドレコドンの格所による)

[0204]

inna-cia, mir-ci-richtt, caliado Tallinica cargonismos con proportiva texpromismos mirecitar con con texpromismos con constitutiva con mirecia cargonismos cargonismos con mirecia cargonismos con mirecia cargonismos con mirecia cargonismos cargonismos cargonismos con mirecia cargonismos cargoni 税表2001-526228

(<u>6</u>

[0206]

[0205]

図11A-Cは、図8A-2ねよび図8Aに示されている山麓の下側回貨を5時間の散策 **幸超にわたり数分してナルトレキソンの用曲の関数とした示したものであり、更** こ対するBSM信頼フへかも示されている。図LIAは、数々の目のナルトフキンンの 学在下で禁煮の主要的経験のAIC(0~6時間)を示している。図116から分かるよう する85%価格提昇より大きくなる。図1184、種々の量のナルトレキソンの存在下 で釈迦の主義的知識のNUC(0~6時間)を示している。図111から分かるように、ナ ルトレキンンの用弧が約0.75mを超えると、疾煙の主要的経験が現れる。すなわ 、ナチャンキンン参20 75mgのところでナヴャンキンソゲリツーボ巧和方対する33 F. ナクトレキソンのプラシー表応答(とドロコドン35g、ナクトレキソン05g) に、ナルトレキンンの用型が%90.75mgを超えると、疾处の主類的語動が現れる。 すなわち、 4ナルトフキンン用盤に対して図SRで製剤おわたNDの敷剤質(0~6時 因)は、ナルトフキンン約0.15mgのところでナルトフキンンプサツー共巧物に炒 ち、各ナルトレキソン用量に対して図品で観測されたALCの実態値(0~8時間)は やナルトレキンンの圧型の数数として示している。MICかも分かるように、seg **かなむな、 各ケカトフキンソ 田島ス対し 7 数34 7 製造され 2 実送信から添られる** NIC(0~6秒型)は、セグトフキンソプルツーが存物に対するSSA組織機能を気に完全 M指数限界より大きくなる。図11Cは、軽孔サイズ変化の美融線のAUC(0~6時間) までのナルトレキソンを用いた場合、ヒドロコドンの結婚的原はなくならない。

水道内部的1、0.5~1形間以内にピークに強つ、3~4時間以内に負しく減少する ことが分かった。思い田童・応答組織が添られた。ナルトレキンンを被値すると 、ヒドロコドンに対する好ましいと感じる主要的秘数は伝統し、ヒドロコドンに 対する機器の主義的経験は強大し、疾患についての主動的経験およびヒドロコド **類灰紅彩の結果、ヒドロコドンは、ナルトフキソンと併用した場合、0.5粒面**

ン他果により禁事症状の主義的経験は増大した。これらの経験は、明らかに禁題

然を生じるものであった。

内で容易に変更を加えることができるは、当集者には分かるであろう。このよう 本来語の特別の資本しい。実権的を参照しながの本語明にしいて他用語いび商表 を行ってきたが、本発明の格林および範囲から強制することなく、本発明の範囲 な変更は、路付の特許指求の範囲に含めるものとする。 [0207]

【関節の簡単な説明】

以下の報題は本物能の実施形態を創示するものであり、特殊論派の範囲により 当合される本発明の絵画を制限するものではない。

図1は、実施例1についてのとドロコドン誘導VAS(観光アナログスケール)

「禁処」のナルトレキンン指抗作用を示す。

[82]

図2は、実態型1についてのとドロコドン液母製孔器小のナルトフキンン化抗 作用を示す。

[[13]

図343、気値例2のそれぞれの治療についての時間低温に対する平均「減約」 MSスコアを示す。

24

図4は、実施例2のそれぞれの治療についての時間経過に対する平均「禁効」 衛孔直径を示す。

[882]

特談2001-526228

FIGURE 1 [2]

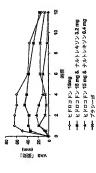


FIGURE 2

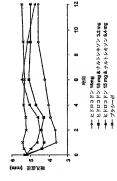


図5は、実施割2のそれぞれのナルトレキソン用量からの対数に対する平地長 図らは、状態面2のそれがれのナルトフナンソ田割からの対義に対ちる手格様 大「雑粉」WASスコア(±95% CI)を示す。

A:実施別3において可変型のナルトレキソン学位下でヒドロコドン効果を感 沙瞳孔蓋径 (±95% CI) を示す。

BおよびC:製物医3において色質菌のナヴァフォンン合作下がNFロコドン

こる核験者の能力を示す。

2数後数が好ましいまたは壊だとそれぞれ感じる主義的経験を示す。

B:実施別3におびる以際国のナヴァフォンン存在。下のの依頼の出数的指数や もの製剤を存む主要者の影響を示す。

A:我類例3における円数原のナルトレキソン存在下でのヒドロコドン結果か

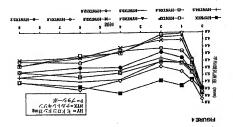
A:複類形の内容でという。 A:複数形の内容では A・フォンン体和下 たれて に ロコドンが 部式 を イズに改成が他来を示す。 B: 実施網3において耳動機のナルトフキンン参析下ひとドロコドン粒味から の禁断症状の、戦艦省から見たときの見かけの軽度を示す。 A~C:ナダヤンキンン用品の図数としての、6時間の観光を間にわたって他 かった数7A~こに示される信様下屋柱、およびナルトフチンソのプラシーが行 物(R FロコドンSDag、ナヴャフキンンOag)式如からSSを収集フ入うめ示さ。 A~C:ナルトレキンン用屋の別数としての、B時間の観察時間にわたって鏡 分した図84~3および2094に示される曲線下回復、およびナルトレキソンの プラシー式活体(K.Fロコドン2mg、ナクトレキンン2mg)に対する55%信義マ

くらを示す。

(M11)



(88)



[224]

税表2001-526228

(67)

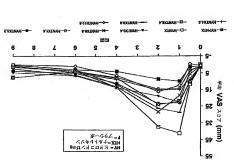


FIGURE 3



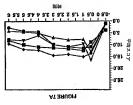
RGURE 7B

(mm) \(\tex \) 2AV

荧薬大量此乎

6

0.1

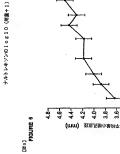




[图7A·B]

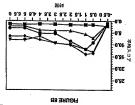


(85) FIGURE 5



ナルトレキソンの10810 (用職+1)

0.7

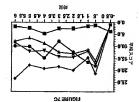




[88]

特表2001-526228

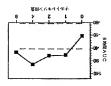
ŝ



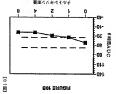
(74)

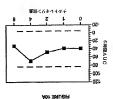
特表2001-526228

Ê



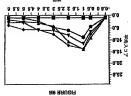


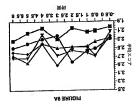




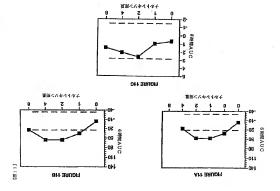
Bm 2 -★- Bm f -●-







(75)





Sen I Observetions where certain claims were from unassectable (Omitiasation of lives L of first abset).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Abs.

Maren spieli spieli, spieli svigenich (videnskie, jirkinespien, symolen, meplain (richmospike, eskie, impjest, smelike, seskiela, "shimas skiela, "shimas skiela, implest, smelike, seskiela, "shimas skiela, skiela, spieliske, implest, implest, skiela, spieliske, implest, spieliske, skiela, s R. FISLOS ELAUCHED Excessis den bess coantied O'Cane of dats has and when precisable terms saudy. | . | And "print different mention were freely pill by to spiritual, by beneficial and spiritual and X N Chair bles, 5.11 and 15.51
N chair bles, 5.11 and 15.51
N chair bles, and special chair and we not dealed in numbers with the series and taid vectors of 2.54 talk). The felteresismal report has not been setablished in request of coomin claims maker Arabia 17(2)(s) for the Sollering research This Department Describing Authority Sweet multiple invasions in this interestional explication, as follows: The stational much feet were economists by the applicator product.

The present economisted das pagement of stational eaterth feet customer of the short(1)/clay (1972) a 1. (T) COLERN Note:

Note that the contract of the contract of myster is to marked by the Archardy, simply. Star II. Observations where entity of farmation to tooking (Confinantion of tion 3 of diret short) In Storpford additional search from wave finally paid by the applicate. Chapterizatify, this is realisted to the invances from emobiated in the obligacy (it is covered by delate Noss.) Coldan Victor by the transmission opposed that the test country with the parameter when the second problems of the problems. Acres on Product Pore POT/RA/210 fee

特後2001-526228

(38)

tuernational application No. PCT/GISSE/27257 INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(31)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, CR, IE, T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B. A 6 1 P 43/00

レコントムーンの飲み

E, LS, MW, SD, SZ, UC, ZW), BA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, MR, NE. SN. TD, TC), AP(CH, CM, CF. CG. C1. CM. CA. CN. GW. ML

V. MD, MG, MX, MN, MW, MX, NO, NZ PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW K, BE, ES, F1, GB, GE, GH, GM, HP HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LK, LS, LT, LU, I 3R, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, I

F ターム(参考) 40084 M20 BM2 BM14 ZA021

ZA051 ZA081 ZAG21 ZA631 ZB111 ZC201 ZC421

40388 AMUI AMOZ BCZI CBIS CBIS CBZB BAIT MACZ MAGZ XA14 ZA0Z ZAUG ZAOB ZAGZ ZAGS ZBII ZCGO ZC42